

SÉRIE A, N° 1210

N° D'ORDRE :

2078

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

M. Max ROGER

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DES APTITUDES MIGRATRICES DE QUELQUES RADICAUX
ORGANIQUES CYCLIQUES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

28 JUIN

Soutenues le **juin 1929** devant la Commission d'examen.

MM.	FABRY	<i>Président.</i>
	BLAISE	} <i>Examineurs.</i>
	AUGER	

IMPRIMERIE LAHURE

9, RUE DE FLEURUS, PARIS

—
1929

SÉRIE A, N° 1210

N° D'ORDRE :

2078

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

M. Max ROGER

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DES APTITUDES MIGRATRICES DE QUELQUES RADICAUX
ORGANIQUES CYCLIQUES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

28 JUIN

Soutenues le 28 juin 1929 devant la Commission d'examen.

MM.	FABRY	<i>Président.</i>
	BLAISE	} <i>Examineurs.</i>
	AUGER	

IMPRIMERIE LAHURE

9, RUE DE FLEURUS, PARIS

—
1929

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*. Physique du globe.

Doyens honoraires P. APPELL, M. MOLLIARD.

Professeurs honoraires	{	A. JOANNIS.	A. LEDUC.
		H. LE CHATELIER.	R. DONGIER.
		H. LEBESGUE.	F. HÉROUARD.
		A. FERNBACH.	

	Emile PICARD	Analyse supérieure et algèbre supérieure.	
	G. KÖNIGS.	Mécanique physique et expérimentale.	
	E. GOURSAT	Calcul différentiel et calcul intégral.	
	P. JANET	Électrotechnique générale.	
	F. WALLERANT	Minéralogie.	
	P. PAINLEVÉ.	Mécanique analytique et mécanique céleste.	
	Gabriel BERTRAND	Chimie biologique.	
	M ^{me} P. CURIE	Physique générale et radioactivité.	
	M. CAULLERY	Zoologie (Évolution des êtres organisés).	
	G. URBAIN.	Chimie générale.	
	Émile BOREL.	Calcul des probabilités et Physique mathém.	
	L. MARCHIS	Aviation.	
	Jean PERRIN.	Chimie physique.	
	Rémy PERRIER	Zoologie (Enseignement P. C. N.).	
	H. ABRAHAM	Physique.	
	M. MOLLIARD	Physiologie végétale.	
	E. CARTAN.	Géométrie supérieure.	
	L. LAPICQUE.	Physiologie générale.	
	E. VESSIOT	Théorie des fonctions et théorie des trans- formations.	
Professeurs.	A. COTTON.	Physique générale.	
	J. DRACH	Application de l'analyse à la géométrie.	
	Charles FABRY.	Physique.	
	Charles PEREZ.	Zoologie.	
	Léon BERTRAND	Géologie structurale et géologie appliquée	
	R. LESPIEAU.	Théories chimiques.	
	E. RABAUD	Biologie expérimentale.	
	P. PORTIER	Physiologie comparée.	
	É. BLAISE	Chimie organique.	
	P.-A. DANGEARD.	Botanique.	
	Paul MONTEL	Mécanique rationnelle.	
	P. WINTREBERT	Anatomie et histologie comparées.	
	O. DUBOSQ.	Biologie maritime.	
	G. JULIA.	Mathématiques générales.	
	A. MAILHE.	Étude des combustibles.	
	L. LUTAUD.	Géographie physique et géologie dynamique	
	Eugène BLOCH.	Physique théorique et physique céleste.	
	Henri VILLAT	Mécanique des fluides et applications.	
	Ch. JACOB.	Géologie.	
	P. PASCAL.	Chimie minérale.	
	Léon BRILLOUIN.	Théories physiques.	
	V. AUGER	Chimie appliquée.	
	N.	Astronomie.	
E. PÉCHARD	Chimie (Enseignem. P. C. N.).	L. JOLEAUD.	Paléontologie.
A. GUICHARD.	Chimie minérale.	M. JAVILLIER.	Chimie biologique.
A. GUILLET.	Physique.	A. DUFOUR.	Physique (P. C. N.).
C. MAUGUIN.	Minéralogie.	F. PICARD	Zoologie (Évolution des êtres organisés).
L. BLARINGHEM.	Botanique.	ROBERT-LÉVY.	Zoologie.
A. MICHEL-LÉVY.	Pétrographie.	L. DUNOYER	Optique appliquée.
A. BEREIMS.	Géologie	A. GUILLIERMOND.	Botanique (P. C. N.).
A. DENJOY	Calcul différentiel et intégr.	A. DEBIERNE.	Radioactivité.
H. BÉNARD	Physique (P. C. N.).	M. FRÉCHET	Calcul des probabilités et Physique mathématique.
E. DARMOIS	Physique.	N.	Chimie analytique.
G. BRUHAT	Physique		
H. MOUTON.	Chimie physique.		

Secrétaire. A. PACAUD.



A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TIFFENEAU,
*Chevalier de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris.*

En témoignage de très sincère reconnaissance
pour son accueil toujours si bienveillant et ses
directives si éclairées.

A MONSIEUR A. ORÉKHOFF,
Directeur-adjoint
de l'Institut Chimique et Pharmaceutique de Moscou.

A qui je garde une très grande reconnaissance
pour la peine qu'il a prise à me conseiller et à
m'encourager dans ce travail et dont je regrette
infiniment l'absence.

A MONSIEUR LOUIS ROURE,

*Officier de la Légion d'honneur,
Président du Conseil d'Administration de la Société Anonyme
des Établissements Roure-Bertrand fils et Justin Dupont.*

que je prie d'accepter tous mes remerciements
et l'expression de mon attachement recon-
naissant pour les facilités qu'il m'a accordées
d'achever ce travail dans les laboratoires de
l'usine d'Argenteuil.

A MONSIEUR LOUIS AMIC,

*Administrateur de la Société Anonyme
des Établissements Roure-Bertrand fils et Justin Dupont.*

à qui je suis heureux d'exprimer ici mes sen-
timents de très sincère et très affectueuse
amitié.

A MADEMOISELLE JEANNE LÉVY,

*Docteur es sciences physiques,
Chef de Laboratoire de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine de Paris.*

à qui j'adresse mes remerciements pour
l'aide que m'ont apportée ses judicieux
conseils et sa méthode.

ETUDE DES APTITUDES MIGRATRICES DE DIVERS RADICAUX ORGANIQUES DANS LA DESAMINATION SEMI-PINACOLIQUE DE QUELQUES AMINO-ALCOOLS ET DANS LA DESHYDRATATION PINACOLIQUE DE QUELQUES PINACONES.

INTRODUCTION

On sait que la fonction aminée, envisagée soit dans les amines simples soit dans les amines à fonctions multiples (amino-alcools, amino-acides), est susceptible de s'éliminer sous l'influence de l'acide azoteux ; tantôt, il y a remplacement du groupe aminé par un oxhydryle avec formation d'une fonction alcool (1) ; tantôt, il y a élimination pure et simple, avec départ d'eau et d'azote aux dépens d'un hydrogène voisin, et formation d'un composé qui, dans le cas des amines simples, est un dérivé non saturé (2) et dans le cas des amino-alcools est le plus souvent un dérivé cétonique (3). Cette réaction à laquelle on a donné le nom de désamination est souvent accompagnée d'une transposition moléculaire (4), ayant pour effet de modifier la structure initiale ; celle-ci pouvant, lorsqu'elle est ramifiée, devenir linéaire ou réciproquement, et lorsqu'elle est cyclique subir une extension ou une réduction du cycle (5).

Au point de vue de l'étude du mécanisme des transpositions, ces réactions de désamination, notamment celles effectuées avec des amino-alcools, présentent un intérêt tout particulier, non seulement parce qu'elles s'effectuent à basse température, comme toutes les désaminations par l'acide azoteux, mais surtout parce

(1) LINNEMANN. *Lieb. Ann.*, 1872; t. **161**; p. 43. — FREUND et HERMANN. *Ber. d. deut. Chem. Gesell.*, 1890; t. **23**; p. 195.

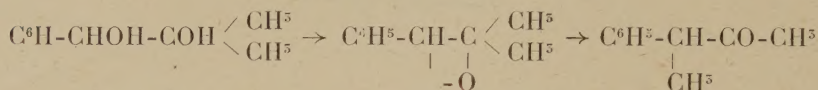
(2) MEYER. *Ber. d. deut. Chem. Gesell.*, 1876; t. **9**; p. 535, et 1877; t. **10**; p. 135.

(3) KRASSOUSKY et DOUDA. *Jour. Soc. Chem. Russe*, 1907; t. **39**; p. 1061.

(4) FREUND et LENZE. *Ber. d. deut. Chem. Gesell.*, 1891; t. **24**; p. 2150 et 2360. — FREUND et DIDERMAN. *Ber. d. deut. Chem. Gesell.*, 1888; t. **21**; p. 2692 et 1890; t. **23**; p. 189 et 2865.

(5) KISHNER. *Jour. Soc. Chim. Russe*, 1924; t. **125**; p. 844.

que l'élimination de l'azote a sûrement lieu sur le carbone aminé, tandis que dans la déshydratation des glycols correspondants, la place occupée par l'oxhydryle qui s'élimine a pu être discutée. C'est ainsi que dans la déshydratation dite semi-pinacolique on admet, comme le prouve la place de l'oxygène dans le produit de la réaction, que c'est l'oxhydryle secondaire et non le tertiaire qui s'élimine :



or un tel mécanisme peut être discuté, car la formation de la cétone formulée ci-dessus pourrait s'expliquer autrement.

Il importait donc de démontrer la réalité du mécanisme des réactions semi-pinacoliques, en ayant recours à des réactions autres que celles fournies par les glycols. C'est précisément ce qu'a réussi Mc Kenzie, en faisant agir l'acide azoteux sur des amino-alcools du type précédent, dans lesquels le groupe aminé occupe exactement la place de l'oxhydryle secondaire dont on pouvait, dans le cas des glycols, contester l'élimination. Cet auteur a pu ainsi constater que la réaction a bien lieu suivant le mécanisme indiqué ci-dessus et il a proposé logiquement de l'appeler « désamination semi-pinacolique » (1).

Depuis ces résultats, d'autres désaminations transpositrices semi-pinacoliques ou non, ont été effectuées par Mc Kenzie (2), par Tiffeneau, par Bettzieche et leurs collaborateurs (3). Mc Kenzie notamment est parvenu à prouver d'une manière plus rigoureuse le mécanisme exposé ci-dessus en opérant sur des composés optiquement actifs, dont le carbone asymétrique se trouvait, suivant ce mécanisme, conservé après la désamination, alors que pour l'autre mécanisme possible consistant dans l'élimination de

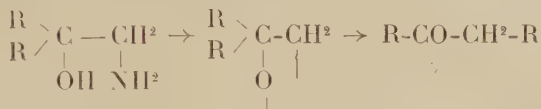
(1) MC KENZIE et R. ROGER. *Jour. Chem. Soc.*, 1924; t. **125**; p. 844. — MC KENZIE et DENNLER. *Jour. Chem. Soc.*, 1924; t. **125**; p. 2105. — MC KENZIE et R. ROGER. *Jour. Chem. Soc.*, 1923; t. **123**; p. 79.

(2) MC KENZIE. *Jour. Chem. Soc.*, 1925; t. **127**; p. 283.

(3) BETTZIECHE, THOMAS et EHRLICH. *Zeit. F. physiol.*, 1924; t. **140**; p. 279; — 1925; t. **146**; p. 191, 197, 226; — 1926; t. **160**; p. 1 et p. 163. — OREKHOFF et MAX ROGER. *Comp. Rend. Ac. Sc.*, 1925; t. **180**; p. 70. — LUGE. *Comp. Rend. Ac. Sc.*, 1926; t. **180**; p. 145. — TIFFENEAU et J. LÉVY. *Comp. Rend. Ac. Sc.*, 1926, t. **181**; p. 971.

N² et de H²O sur un même atome de carbone, il y aurait, tout au moins temporairement, disparition de l'asymétrie (1). Ainsi la transposition semi-pinacolique se trouve amplement confirmée.

Les réactions de désamination que nous venons d'exposer n'ont été jusqu'à présent étudiées que sur des amino-alcools contenant le groupe NH² lié à un carbone secondaire. On pouvait s'attendre à ce que des amino-alcools contenant le groupe NH² lié à un carbone primaire dussent se comporter de même :



Or une observation déjà ancienne de Paal et Weidenkaff (2) semblait être en contradiction avec ces prévisions. En traitant par l'acide azoteux la 1-1-diphényléthanolamine (C⁶H⁵)²-COH-CH²-NH², ces auteurs ont obtenu un corps cristallisé qu'ils ont cru pouvoir considérer comme l'oxyde de diphényléthylène dissymétrique. Nous avons pu constater que cette conclusion était erronée et que le produit en question était identique à la désoxybenzoïne, ce qui confirme nos prévisions concernant la désamination des amino-alcools dont le groupement NH² est fixé sur un carbone primaire. Nous nous trouvons donc en présence d'un type de transposition semi-pinacolique qui n'a jamais pu être réalisé dans la série des glycols, et qui présente en outre l'intérêt de posséder deux radicaux également susceptibles d'émigrer et dont le plus souvent un seul subit la migration, ce qui permet de comparer les aptitudes migratrices des deux radicaux.

Nous nous sommes proposé d'utiliser cette réaction transpositrice, non plus pour approfondir l'étude du mécanisme de la réaction comme dans la plupart des recherches qui ont été effectuées dans cette voie, mais pour comparer, comme nous venons de le dire, les aptitudes migratrices de divers radicaux.

Une telle étude, qui n'a jamais été abordée dans les réactions de désamination, a déjà été entreprise dans diverses autres réac-

(1) MC KENZIE, R. ROGER, et G.-O. WILLIS. *Jour. Chem. Soc.*, 1926; t. **129**; p. 779. — MC KENZIE et R. ROGER. *Jour. Chem. Soc.*, 1927; t. **131**; p. 571.

(2) PAAL et WEIDENKAFF. *Ber d. deut. Chem. Gesell*; 1906; t. **39**; p. 2062.

tions transpositrices et elle a donné lieu jusqu'ici à des conclusions intéressantes quoique parfois paradoxales, tout au moins en ce qui concerne les rapports entre les aptitudes migratrices et les capacités affinitaires des radicaux cycliques lorsqu'on les compare aux radicaux acycliques.

Nous avons consacré la plus grande partie de ce travail à cette étude en nous limitant à la comparaison des divers radicaux entre eux, pris deux à deux. Nous l'avons complétée en étudiant en outre les aptitudes migratrices de quelques-uns de ces radicaux dans un cas spécial, celui d'une transposition pinacolique type. Il convient de bien noter ici que, pas plus que ceux qui ont employé cette expression avant nous nous n'attribuons aux mots « aptitude migratrice » la signification d'une propriété intrinsèque du radical, mais simplement la constatation d'un fait dont nous cherchons à préciser les lois.

Dans cette étude, nous nous sommes limités à la comparaison de l'aptitude migratrice du radical phényl à celles des radicaux mono- et di- substitués suivant : 4-méthoxyphényle, 2-méthoxyphényle, 4-éthoxyphényle, 2-éthoxyphényle, 2-4-diméthoxyphényle, 2-5-diméthoxyphényle, 3-4-diméthoxyphényle ; nous avons également comparé l'aptitude migratrice du 4-méthoxyphényle à celle du 2-méthoxyphényle. Les conclusions auxquelles nous avons abouti et qui seront exposées en détail au cours de ce travail, ne se prêtent pas, étant donné la complexité de la question à une systématisation rigoureuse d'autant plus que le nombre des cas étudiés est relativement restreint. Cependant pourrions-nous peut-être conclure, quoique nous n'en parlons pas dans ce travail, qu'en série cyclique, la règle jusqu'ici admise, d'après laquelle les aptitudes migratrices vont de pair avec les capacités affinitaires qui, d'une façon générale, se vérifie assez régulièrement, n'est pas rigoureusement exacte (1).

On trouvera ci-après le plan que nous avons suivi dans l'exposé des questions théoriques et dans la description des réactions transpositrices que nous avons étudiées.

(1) D'ailleurs les renseignements que nous possédons sur les capacités affinitaires ne sont pas toujours sûrs ni fournis par les mêmes méthodes.

PLAN

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur les méthodes expérimentales employées

I. AMINO-ALCOOLS. — Chapitre I. — Méthodes de préparation des amino-alcools $(Ar)(Ar')\text{-COH-CH}^2\text{-NH}^2$.

§ 1. Obtention de l'amino-alcool par action du chlorhydrate de l'amino-cétone $Ar\text{-CO-CH}^2\text{-NH}^2$ sur le bromure d'aryl-magnésium.

§ 2. Obtention de l'amino-alcool par action du chlorhydrate de l'amino-acétophénone $C^6H^5\text{-CO-CH}^2\text{-NH}^2$, HCl sur le bromure ou l'iodure d'aryl-magnésium, $Ar\text{-Mg-X}$.

Chapitre II. — Généralités sur l'action de l'acide azoteux sur les amino-alcools.

§ 1. — Action de l'acide azoteux.

§ 2. — Mécanisme de la réaction.

§ 3. — Identification des produits obtenus.

II. — PINACONES. — Etude de la déshydratation des pinacones du type $(Ar)(Ar')\text{-COH-COH}(Ar)(Ar')$.

§ 1. — Préparation de ces pinacones. Etude de la réduction des cétones de la forme $(Ar)\text{-CO-}(Ar')$.

§ 2. — Identification des composés obtenus.

§ 3. — Méthodes de préparation des produits d'identification.

DEUXIÈME PARTIE

Etude expérimentale

1. AMINO-ALCOOLS. — Chapitre I. — Préparation et désamination semipinacolique du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 1. Préparation du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2

§ 2. Désamination du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 4-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

Chapitre II. — Préparation et désamination semipinacologique du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 1. Préparation du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 2. Désamination du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 2-méthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 et de 2-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

Chapitre III. — Préparation et désamination semipinacologique du 4-méthoxyphényl-1(-2-)méthoxyphényl-1-éthanol-1-amine-2.

§ 1. Préparation du 4-méthoxyphényl-1(-2-)méthoxyphényl-1-éthanol-amine-2.

§ 2. Désamination du 4-méthoxyphényl-1(-2-)méthoxyphényl-1-éthanol-1-amine-2. Formation de 4-méthoxyphényl-1(-2-)méthoxyphényl-2-éthanone-1.

Chapitre IV. — Préparation et désamination semipinacologique du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 1. Préparations du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 2. Désamination du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 4-éthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1 et de 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1.

Chapitre V. — Préparation et désamination semipinacologique du 2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 1. Préparation du 2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 2. Désamination du 2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2. Formation de 2-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 et de 2-éthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

Chapitre VI. — Préparation et désamination semipinacologique du 2-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 1. Préparation du 2-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 2. Désamination du 2-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 2-4-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 et de 2-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

§ 3. Préparation de la diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1.

Chapitre VII. — Préparation et désamination semipinacolique du 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 1. Préparation du 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 2. Désamination du 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 2-5-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

§ 3. Préparation de la 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1.

Chapitre VIII. Préparation et désamination semipinacolique du 3-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 1. Préparation du 3-4-diméthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

§ 2. Désamination du 3-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 3-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

II. PINACONES. — Chapitre I. — Etude de la réduction de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone.

§ 1. Préparation de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone.

§ 2. Réduction de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone.

§ 3. Identification des composés résultant de la réduction de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone.

Chapitre II. Etude de la réduction de la 3-4-diméthoxy-diphénylméthanone.

§ 1. Préparation de la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone.

§ 2. Réduction de la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone.

§ 3. Identification des composés résultant de la réduction de la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone.

PREMIÈRE PARTIE

GENERALITES SUR LES METHODES EXPERIMENTALES EMPLOYEES

I. — AMINO-ALCOOLS

Les amino-alcools de formule générale $(Ar)(Ar')COH-CH^2-NH^2$ constituant le centre de cette étude, nous allons exposer les modes de préparations et la méthode employée pour obtenir une désamination semi-pinacologique.

CHAPITRE I

MODES DE PREPARATION DES AMINO-ALCOOLS $(Ar)(Ar')COH-CH^2-NH^2$.

On peut ranger les méthodes employées en deux catégories :

1° Obtention de l'amino-alcool par action du chlorhydrate de l'amino-cétone $Ar-CO-CH^2-NH^2, HCl$ sur le bromure d'aryl-magnésium $Ar'-MgX$.

2° Obtention de l'amino-alcool par action du chlorhydrate de l'amino-acétophénone $C^6H^5-CO-CH^2-NH^2, HCl$ sur le bromure ou l'iodure d'aryl-magnésium $Ar-MgX$.

§ 1. Méthodes de la première catégorie.

On range dans cette catégorie les préparations du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

nol-1-amine-2, du 4-2'-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, du 3-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

Les différents stades de ces préparations sont les suivants :

a) Alcoylation de la ou des fonctions phénol du composé phénolique correspondant au radical à étudier ;

b) Condensation de cet éther phénolique avec le chlorure d'acétyle par la méthode de Friedel et Craft. Obtention de la cétone Ar-CO-CH^3 .

c) Préparation du dérivé isonitrosé de cette cétone Ar-CO-CH=NOH .

d) Réduction de ce dérivé isonitrosé. Obtention du chlorhydrate de l'amino cétone correspondant, $\text{Ar-CO-CH}^2\text{-NH}^2\text{,HCl}$.

e) Action du bromure d'aryle sur ce chlorhydrate. Obtention de l'amino-alcool (Ar) (Ar') $\text{COH-CH}^2\text{-NH}^2$.

a) *Alcoylation de la ou des fonctions phénol du composé phénolique correspondant au radical à étudier.* — Nous ne parlons pas de l'anisol et du phénétol qui sont des produits commerciaux. La méthylation de la résorcine, de l'hydroquinone, du vétratol se fait à froid par addition du sulfate de diméthyle dans une solution aqueuse des sels de soude des phénols. Les rendements sont bons et ces réactions ne présentent aucune difficulté ni aucune particularité.

b) *Condensation des éthers phénoliques avec le chlorure d'acétyle par la méthode de Friedel et Craft. Obtention de la cétone Ar-CO-CH^3 .* — Cette réaction est particulièrement irrégulière. Dans le cas de la préparation de la 4-méthoxyacétophénone, le rendement atteint 81 % de la théorie. Dans le cas de la 4-éthoxyacétophénone il tombe à 55 % et dans celui de la 3-4-diméthoxyacétophénone à 40 %. Nous avons fait varier les modes d'introduction des différents produits entrant en réaction, ainsi que la température, le temps de chauffage sans qu'aucune façon d'opérer ne se révèle réellement supérieure à l'autre. Nous avons obtenu un excellent rendement dans la préparation de la 3-4-diméthoxyacétophénone (80 % de la théorie), en employant

l'anhydride acétique, au lieu du chlorure d'acétyle, suivant les indications d'Adams et Noller (1).

c) *Préparation des dérivés isonitrosés* $Ar-CO-CH=NOH$. — On les obtient par action du nitrite d'amyle sur une solution de cétone $Ar-CO-CH^3$ dans l'éthylate de sodium. Les rendements varient entre 35 et 60 %. Nous pensons qu'il est très important d'employer du nitrite d'amyle récemment préparé ; de l'ajouter à une température voisine de 0° et de laisser les produits longtemps en contact, une huitaine de jours, à basse température, ce que nous n'avons pas toujours pu réaliser.

d) *Réduction des dérivés isonitrosés* $Ar-CO-CH=NOH$. *Formation du chlorhydrate de l'aminocétone* $Ar-CO-CH^2-NH^2, HCl$. — Cette réduction se fait par action du chlorure stanneux et de l'acide chlorhydrique. Elle ne présente aucune difficulté. La seule particularité est relative à la transformation du chlorostannate en chlorhydrate par simple hydrolyse. Nous devons cette façon d'opérer à M. Luce qui nous l'a indiquée et qui, à notre connaissance, ne l'a pas publiée. Elle consiste à maintenir à 90° pendant vingt heures une certaine quantité de chlorostannate en solution dans cent fois son poids d'eau. L'hydroxyde d'étain précipite. On filtre à chaud. On évapore à sec dans le vide l'eau, et on cristallise directement dans l'alcool ordinaire le résidu. On obtient ainsi à l'état pur le chlorhydrate de l'aminocétone. L'aminocétone n'existe pas à l'état libre.

e) *Action du bromure d'arylmagnésium sur le chlorhydrate de l'aminocétone* $Ar-CO-CH^2-NH^2, HCl$. *Formation de l'aminoolcool* $(Ar)(Ar')-COH-CH^2-NH^2$. — Après avoir préparé comme d'habitude le bromure d'arylmagnésium on ajoute petit à petit, avec une agitation mécanique constante, le chlorhydrate de l'amino-acétone bien sec et très finement pulvérisé. Après avoir ajouté tout le chlorhydrate, on chauffe au bain-marie pendant huit heures. On décompose le complexe magnésien formé à l'aide d'eau glacée et d'acide chlorhydrique dilué. On épuise à l'éther la solution aqueuse. On filtre. On alcalinise par addition d'am-

(1) ADAMS et NOLLER. *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1924; t. **46**; p. 1889.

moniaque et on ajoute en même temps une quantité importante de chlorhydrate d'ammoniaque. Dans le cas du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 et du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, l'amino-alcool précipite. On l'essore et on le purifie. Dans le cas du 3-4-diméthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, l'amino-alcool ne précipite pas. On épuise la solution ammoniacale à la benzine.

Les amino-alcools obtenus se présentent sous la forme de corps cristallisés blancs, fusibles entre 90° et 140°, solubles dans les solvants ordinaires, alcool, benzine, éther, éther acétique, etc., dans lesquels on peut les purifier par cristallisations successives.

f) *Préparation des chlorhydrates des amino-alcools.* — On peut les préparer de deux manières :

1° On dissout l'amino-alcool dans l'éther anhydre. On fait passer un gaz de courant chlorhydrique. Le chlorhydrate précipite. On l'essore.

2° On prépare une solution titrée de gaz chlorhydrique dans de l'alcool absolu. Sur un volume déterminé de cette solution on fait agir la quantité théoriquement correspondante d'amino-alcool moins 10 %. On chauffe au bain-marie jusqu'à complète dissolution. On précipite le chlorhydrate formé par l'éther anhydre. On l'essore.

On purifie les chlorhydrates par cristallisations successives dans l'alcool et précipitation par l'éther anhydre. Ce sont des corps cristallisés, blancs, à point de fusion plus élevés que ceux des amino-alcools correspondants.

§ 2. Méthodes de la deuxième catégorie.

On range dans cette catégorie les préparations du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, du 2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, du 2-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, du 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

Les différents stades de cette préparation sont les suivants :

- a) Préparation du dérivé halogéné Ar-X.
- b) Préparation du chlorhydrate de l'amino-acétophénone.
- c) Action de l'halogénure d'aryl-magnésium Ar-Mg-X sur le chlorhydrate de l'amino-acétophénone.

a) *Préparation du dérivé halogéné Ar-X.* — Il n'y a pas de méthode générale. Le 2-iodo-anisol et le 2-iodo-phénéto1 ont été préparés à partir respectivement du 2-anisidine et du 2-phénétidine par diazotation suivant les procédés classiques. Les rendements sont assez bons. Le bromophénéto1 a été préparé par action du Br sur le phénéto1 en solution dans le sulfure de carbone, ce qui n'offre aucune difficulté. L'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine et l'iodo-1-diméthyl-2-5-hydroquinone ont été préparés par action de l'iode et de l'oxyde de mercure sur les éthers diphenoliques en solution dans l'alcool ordinaire. Le rendement est sensiblement meilleur dans le cas de l'iodo-1-diméthyl-2-5-hydroquinone que dans le cas de l'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine.

b) *Préparation du chlorhydrate de l'aminoacétophénone.* — On part de l'acétophénone dont on prépare le dérivé isonitrosé qu'on réduit à l'aide du chlorure stanneux et de l'acide chlorhydrique. On hydrolyse le chlorostannate obtenu. On opère ensuite suivant description du § 1 pour la préparation des chlorhydrates des amino-cétones $\text{Ar-CO-CH}^2\text{NH}^2\text{,HCl}$.

c) *Action de l'halogénure d'aryl-magnésium Ar-Mg-X sur le chlorhydrate de l'amino-acétophénone. Formation d'aminoalcool (Ar)(Ar')-COH-CH²-NH².* — Pour préparer l'halogénure d'arylmagnésium on fait arriver petit à petit l'halogénure d'aryle sur du magnésium recouvert d'éther anhydre. Il y a intérêt à ne pas mettre trop d'éther et à amorcer le magnésium avec un peu d'iodure d'éthyle. De plus, après addition de l'halogénure, il faut chauffer plusieurs heures au bain-marie le contenu du ballon. Ensuite on fait réagir le chlorhydrate de l'amino-acétophénone dans les conditions analogues à celles décrites au paragraphe 1, alinéa c.

a) Cétones du type $\text{Ar-CO-CH}^2\text{-C}^6\text{H}^5$. — Elles sont actuellement toutes connues. La 4-méthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 a été préparé par Ney (1) par action de l'anisol sur le chlorure de l'acide phénylacétique. La 2-méthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 a été préparée par M. Pernot (2) par oxydation de l'alcool correspondant, préparé lui-même par action du bromure de benzyl-magnésium sur l'aldéhyde ortho-méthoxybenzylique.

La 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 a été préparée par M. Orékhoff (travaux non publiés) par action du chlorure de l'acide phénylacétique sur le phénétol. Nous l'avons préparée également en éthylant la 4-oxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1. Nous avons obtenu la 2-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 par oxydation de l'alcool correspondant obtenu lui-même par action de l'aldéhyde ortho-éthoxybenzylique sur le chlorure de benzyl-magnésium. Les cétones diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone dans lesquels les radicaux diméthoxy occupent successivement les positions 2,4 ; 2,5 ; 3,4 ont été décrites respectivement par Tambor (3), Kauffmann (4), Orékhoff (travaux non publiés), et préparées par action du chlorure de l'acide phénylacétique sur l'éther diphenolique.

b) Cétones du type : $\text{Ar-CH}^2\text{-CO-C}^6\text{H}^5$. On connaît seulement deux cétones de cette série : la 4-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1 et la 2-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1. La première a été préparée par MM. Tiffeneau et Orékhoff (5) par décomposition à l'aide de l'azotate d'argent de l'iodhydrine dérivé du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthylène. La deuxième par M. Pernot (6) par décomposition de l'iodhydrine dérivé du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanediol.

c) Cas de la 4-méthoxy-1(-2-)méthoxyphényl-2-éthanone-1. Dans ce cas la 4-méthoxyphényl-1-1(-2-)méthoxyphényl-éthanone-1 a été préparée par M. Pernot (6) par décomposition de l'iodhydrine dérivé du 2-4'-diméthoxydiphényl-1-1-éthanediol.

(1) NEY. *Ber. d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1888; t. **21**; p. 2450.

(2) PERNOT. *Thèse de doctorat ès sciences physiques*. Paris, 1929. Imprimerie de l'atelier de construction de Puteaux.

(3) TAMBOR. *Ber. d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1910; t. **43**; p. 1884.

(4) KAUFFMANN. *Liebig's Ann. d. ch.*, 1906; t. **344**; p. 65.

(5) TIFFENEAU et OREKHOFF. *Bull. Soc. chim.*, 1925 (4); t. **37**; p. 437.

(6) PERNOT. *Loc. cit.*

d) Identification. — Nous avons identifié par comparaison directe les cétones résultant de la transposition du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 ; du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 ; du 4-2'-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 ; du 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2,

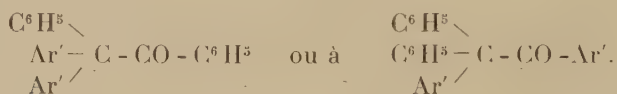
Pour les autres nous en avons d'abord fait l'analyse et confirmés par son résultat que nous étions en présence d'une des deux cétones isomères possibles, nous avons comparé les produits obtenus et leurs dérivés avec ceux des cétones de la série $\text{Ar-CO-CH}^2\text{-C}^6\text{H}^5$, toutes préparées. Nous avons pu conclure par suite de la non-identité de ces produits que nous étions en présence de la cétone isomère.

§ 2. Identification des produits obtenus.

La pinacone que l'on isole de la réduction de 2-4-diméthoxydiphénylméthanone est identifiée par comparaison directe au 2-4-2'-4'-tétraméthoxydiphényl-1-2-diphényl-1-2-éthanediol.

Les pinacolines résultant des transpositions pinacoliques sont identifiées de la manière suivante : on fait l'analyse pour s'assurer que l'on se trouve bien en présence d'une des pinacolines possibles ou du mélange des deux. Ensuite on les soumet à l'action de la potasse alcoolique qui scinde la molécule en deux.

Suivant que nous aurons à faire à :



la coupure fournit soit de l'acide benzoïque et un dérivé du triphénylméthane, soit un acide arylé et un dérivé du triphénylméthane. Dans les deux cas étudiés, nous avons obtenu de l'acide benzoïque, il restait donc à identifier les autres produits qui sont le 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane et le 3-4-3'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane.

§ 3. Préparation des produits d'identification.

a) Préparation du 2-4-2'-4'-tétraméthoxydiphényl-1-2-diphényl-1-2-éthanediol. On le prépare par action de l'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine magnésium sur le benzile.

b) Préparation du 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane. Ce composé a été décrit par Kauffmann et Kieser. On le prépare par action de la poudre de zinc sur le 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylcarbinol, préparé lui-même par action de l'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine sur la 2-4-diméthyldiphénylméthanone.

c) Préparation du 3-4-3'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane. Nous l'avons préparé par action de la poudre de zinc sur le 3-4-3'-4'-tétraméthoxytriphénylcarbinol, obligeamment mis à notre disposition par M. Orékhoff.

DEUXIÈME PARTIE

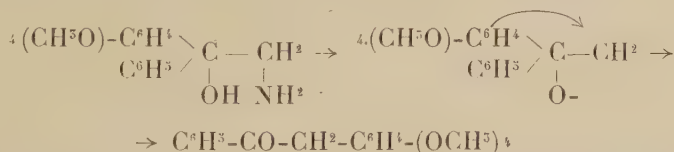
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

I. — DESAMINATION SEMIPINACOLIQUE D'AMINO-ALCOOLS DU TYPE (Ar) (Ar') C(OH)-CH²-NH².

CHAPITRE PREMIER

PREPARATION ET DESAMINATION SEMIPINACOLIQUE DU 4-METHOXYDIPHENYL-1-1-ETHANOL-1-AMINE-2.

Par action de l'acide azoteux, le 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 se transpose exclusivement en 4-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1 par migration du radical 4-méthoxyphényle suivant le schéma (1) :



On peut conclure de ces faits que le radical 4-méthoxyphényle émigre plus facilement que le radical phényle.

§ 1. Préparation du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

On prépare cet amino-alcool par action du bromure de phényl-magnésium sur le chlorhydrate du 4-méthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

(1) A. OREKHOFF et MAX ROGER. *Compt. Rendus Ac. Sc.*, 1925; t. **180**; p. 70.

none-1-amine-2. Ce dernier est obtenu par réduction du 4-méthoxyphényl-1-éthanone-1- ω -isonitroso-2, lui-même préparé par l'action du nitrite d'amyle sur la 4-méthoxyphényl-1-éthanone-1 désignée plus généralement sous le nom de paraméthoxyacétophénone.

a) *Préparation de la para-méthoxyacétophénone.* — Cette cétone a été préparée suivant les indications de Gattermann, Ehrhardt et Maisch (1), par action du chlorure d'acétyle sur l'anisol en présence de chlorure d'aluminium. Elle distille à 258° et fond à 38°-39°. Le rendement par rapport à la théorie est de 80 % en cétone pure.

b) *Préparation de l' ω -isonitroso-paraméthoxyacétophénone.* — Ce dérivé nitrosé a été préparé suivant un procédé similaire à celui employé par Claisen et Manasse (2) pour la préparation de l' ω -isonitrosoacétophénone.

Dans un flacon à large goulot on introduit une solution de 10 grammes de sodium dans 200 cm³ d'alcool absolu et 60 grammes de paraméthoxyacétophénone. On refroidit énergiquement ce mélange auquel on ajoute goutte à goutte 52 grammes de nitrite d'amyle. Après huit jours de repos, on essore le précipité formé que l'on dissout dans 150 grammes d'eau glacée et l'on acidifie la solution par addition de 24 grammes d'acide acétique pur. On obtient ainsi 55 grammes d' ω -isonitrosoparaméthoxyacétophénone. Le rendement est de 76 % en dérivé nitrosé brut par rapport à la théorie. Point de fusion 112°-114°.

c) *Réduction de l' ω -isonitroso-paraméthoxyacétophénone.* — *Formation du chlorhydrate du 4-méthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2.* Cette réduction a été faite en employant un procédé similaire à celui employé par Rupe (3) pour la réduction de l' ω -isonitrosoacétophénone.

On dissout 80 grammes d' ω -isonitrosoparaméthoxyacétophénone dans 320 cm³ d'alcool ordinaire, et on ajoute peu à peu, en refroidissement par un courant d'eau froide, une solution con-

(1) GATTERMANN, EHRHARDT et MAISCH. *Ber. d. deut. Ch. Gesell.*, 1890; t. **23**; p. 1202.

(2) CLAISEN et MANASSE. *Ber. d. deut. Ch. Gesell.*, 1887; t. **20**; p. 194.

(3) RUPE. *Ber. d. deut. Ch. Gesell.*, 1895; t. **28**; p. 254.

tenant 250 grammes de chlorure stanneux dans 400 grammes d'acide chlorhydrique concentré. Le chloro-stannate de l'amino cétone commence à précipiter avant d'avoir ajouté toute la solution de chlorure stanneux. On laisse reposer une nuit et on essore le précipité sur du coton de verre.

Poids de chlorostannate obtenu = 150 grammes. Recrystallisé dans l'alcool ordinaire, ce produit commence à rougir à 120° ; passe à l'ocre vers 180° et fond en se décomposant à 202°.

Parmi les nombreuses formules que l'on peut attribuer à ce composé, considérons les trois formules suivantes :

- 1 — ${}^4(\text{CH}^3\text{O})\text{C}^6\text{H}^4 \text{COCH}^2 \text{NH}^2$, Sn Cl², HCl.
2. — ${}^4(\text{CH}^3\text{O})\text{C}^6\text{H}^4 \text{COCH}^2 \text{NH}^2$, Sn Cl², HCl, H²O.
3. — ${}^4(\text{CH}^3\text{O})\text{C}^6\text{H}^4 \text{COCH}^2 \text{NH}^2$, Sn Cl², HCl, 2H²O.

qui contiennent respectivement les pourcentages de chlore suivants : la première, 28,5 % ; la deuxième, 26,9 % ; la troisième, 25,7 %.

Pour essayer de déterminer la formule qui convient d'appliquer au produit obtenu, nous avons pris 0 gr. 5 de ce sel bien sec que nous avons dissous dans 100 cm³ d'eau distillée acidulée par de l'acide azotique. Nous avons trouvé que 3 cm³ 7 d'une solution d'azotate d'argent décinormale se trouvent précipités, ce qui correspond à un pourcentage de chlore de 26, 27 % représentent un pourcentage intermédiaire entre les formules 2 et 3.

Ce chlorostannate est hydrolysé pour le transformer en chlorhydrate de la manière suivante qui nous a été indiquée par M. Luce et qui, à notre connaissance, n'a pas été publiée.

On dissout 20 grammes de chlorostannate dans 2 litres d'eau et on chauffe cette solution au bain-marie pendant 48 heures. Un précipité blanc apparaît après une demi-heure de chauffage et va en augmentant avec le temps. On filtre à chaud et le filtrat est évaporé à sec au bain-marie dans le vide. Le résidu ainsi obtenu est dissous à chaud dans un peu d'alcool ordinaire, et on obtient après refroidissement et essorage 12 grammes de chlorhydrate pur.

d) *Caractéristiques du chlorhydrate du 4-méthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2.* — Ce composé recrystallisé dans l'alcool

ordinaire se présente sous la forme de beaux cristaux brillants qui fondent à 195°-196° en se décomposant en un liquide rouge foncé. L'amino-cétone correspondante n'est pas connue à l'état libre. Nous avons dosé le chlore contenu dans le chlorhydrate par la méthode de Charpentier-Volhard.

1 gramme de chlorhydrate bien sec et finement pulvérisé est dissous dans 100 cm³ d'eau distillée. On prélève 10 cm³ de cette solution que l'on additionne de 10 cm³ d'une solution décimormale de NO³Ag. On dose en retour à l'aide du sulfocyanate et on trouve 5 cm³ de NO³Ag précipité, ce qui correspond à 17,75 % de chlore.

Si on calcule la quantité de chlore d'après la formule :



on trouve un pourcentage de Cl de 17,65 %.

e) *Action du bromure de phénylmagnésium sur le chlorhydrate du 4-méthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2. Formation de 4-méthoxy-diphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.* — On fait réagir, dans l'éther anhydre 120 grammes de bromure de phényle sur 17 grammes de magnésium. Puis on ajoute, en agitant constamment, 15 grammes de chlorhydrate de l'anisyle-1-éthanone-1-amine-2, pur et bien sec. Après addition du chlorhydrate, on chauffe à reflux pendant une journée, et on décompose le magnésien par de l'eau glacée et de l'acide sulfurique dilué. On épuise à l'éther. Les eaux acides sont alors filtrées et alcalinisées par un gros excès d'ammoniaque et de chlorhydrate d'ammoniaque, et le précipité formé est extrait par une grande quantité d'éther dans lequel il est d'ailleurs peu soluble. On obtient ainsi 14 gr. de 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, soit un rendement de 84 % de la théorie en amino-alcool brut. Cristallisé plusieurs fois dans la benzine, il fond à 134°-135°.

Dosage d'Azote (Microkjedahl). Subst. : 0.0324 ; Employée : 0,00648. HCl N/70 = 1 cm³ 85 correspondant à $\frac{0,00185}{5}$ d'N.

Trouvé : N % = 5,55. Calculé pour C¹⁵H¹⁷O²N : N % = 5,76.

f) *Dérivés du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 : Chlorhydrate.* — On dissout 3 grammes d'amino-alcool brut dans du chloroforme et on fait passer un courant d'acide chlorhydri-

que gazeux sec. La solution chloroformique fonce et un précipité blanc apparaît sur les parois du récipient. Ce précipité est peu soluble dans l'éther; très soluble dans l'alcool. Cristallisé dans l'alcool, il fond à 164°-165°.

Dosage de chlore. Subst. : 0,097. NO^3Ag N/10 = 3 cm³ 5 correspondant à 0,012425 de Cl. Trouvé : Cl % = 12,8. Calculé pour $\text{C}^{15}\text{H}^{18}\text{O}^2\text{NCl}$: Cl % = 12,7.

§ 2. **Désamination du 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 4-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.**

On dissout 5 grammes d'amino-alcool dans 50 cm³ d'acide acétique pur. On ajoute goutte à goutte en refroidissant une solution de 2 gr. 5 de nitrite de soude dans 5 cm³ d'eau. Un bouillonnement se produit, marquant le départ d'azote. A la fin de l'addition de la solution de nitrite de soude, un précipité apparaît. On laisse au repos jusqu'au lendemain. On essore le précipité que l'on cristallise dans l'alcool ordinaire. On obtient ainsi de belles plaquettes brillantes, fusibles à 98°-99°. Ce produit est facilement identifié, par comparaison directe avec la 4-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1 préparée synthétiquement (1).

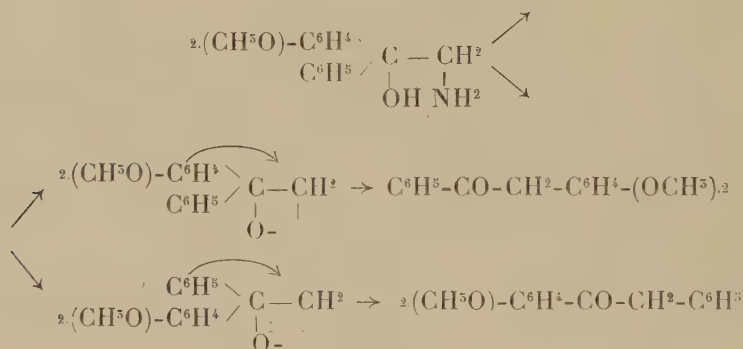
Les eaux-mères de cristallisation versées dans l'eau donnent naissance à un précipité qui essoré et cristallisé dans l'alcool fond également à 98°-99° et est constitué par de la 4-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

(1) TIFTENEAU et OREKHOFF. *Bl. Soc. Chim.*, 1925; 4 t. **35**; p. 1410. — MESENHEIMER et LANDR. *Ber. d. deut. Chem. Gesell.*, 1924; t. **57**; p. 285

CHAPITRE II

PREPARATION ET DESAMINATION SEMIPINACOLIQUE DU 2-METHOXYDIPHENYL-1-1-ETHANOL-1-AMINE-2.

Par action de l'acide azoteux, le 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 se transpose en un mélange de 2-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1 et de 2-méthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 suivant le schéma :



Cette désamination a donc lieu par migrations simultanées des radicaux 2-méthoxyphényle et phényle et dans des proportions sensiblement équivalentes.

§ 1. Préparation du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

Nous avons tout d'abord essayé d'obtenir cet amino-alcool par une voie semblable à celle empruntée pour son homologue, le 4-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2. Elle consistait à préparer l'orthométhoxyacétophénone par action de l'iodure de zinc-méthyle sur le chlorure de l'acide orthométhoxybenzoïque ; puis à réduire le dérivé isonitrosé de cette cétone en chlorhydrate du 2-méthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2. Ce dérivé par action du bromure de phényl-magnésium aurait donné l'amino-alcool cherché. Malheureusement le mauvais rendement obtenu dans la

préparation de l'isonitroso ne nous a pas permis d'aller plus loin que ce dérivé.

Nous avons alors préparé le 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action du chlorhydrate de l'amino-acétophénone sur l'ortho-iodo-anisol-magnésium.

Nous décrirons successivement ce que nous avons réalisé du premier procédé et la totalité du second.

Premier procédé.

a) *Préparation de l'acide orthométhoxybenzoïque* (1). — Dans un ballon de deux litres en verre Pyrex, on introduit 150 cm³ de lessive de soude concentrée, 144 grammes de salicylate de soude, 280 grammes de sulfate de méthyle. On agite fréquemment. On adapte au ballon un réfrigérant à reflux et on chauffe au bain-marie. Quand on a atteint la température de 80° on arrête le chauffage ; la réaction s'amorce d'elle-même et se continue avec une extrême violence. Après refroidissement on étend d'eau et de lessive de soude afin que la liqueur soit alcaline. On épuise à l'éther. On lave la solution éthérée à l'eau et on la sèche. Après évaporation du solvant on obtient le méthylsalicylate de méthyle que l'on saponifie par ébullition de trois heures avec 250 cm³ d'une solution alcoolique de potasse à 20 %. On évapore l'alcool. On étend le résidu d'eau. On acidifie. On essore l'acide orthométhoxybenzoïque précipité que l'on fait cristalliser dans l'eau. Point de fusion 99°-101°. Le rendement par rapport à la théorie est de 60 %.

b) *Préparation du chlorure de l'acide orthométhoxybenzoïque*. — On dissout 30 grammes d'acide orthométhoxybenzoïque dans 100 grammes de chlorure de thionyle. On chauffe au bain-marie pendant 4 heures. On obtient après deux rectifications sous pression réduite 30 grammes de chlorure de l'acide orthométhoxybenzoïque. Ebullition 145° sous 17 m/m. Le rendement est de 90 % de la théorie.

c) *Action de l'iodure de zinc-méthyle sur le chlorure de l'acide orthométhoxybenzoïque*. — *Formation d'orthométhoxyacétophé-*

(1) GRAEBE, Lieb. Ann. 1866 ; t. 139 ; p. 139

none. — Cette cétone a déjà été préparée par Auwers (1), Wahl (2), Klages (3). Nous l'avons obtenue de la manière suivante. Dans un ballon d'un demi-litre, on introduit 88 grammes d'iodure de méthyle, 35 grammes de couple Zn-Cu, 18 grammes d'éther acétique absolu, 36 grammes de toluène bien sec. On chauffe le tout au bain d'huile entre 100° et 110° pendant trois heures. Au bout de ce temps le reflux diminue considérablement et l'on peut considérer la réaction comme terminée. On introduit alors un poids de toluène bien sec égal à celui primitivement introduit. Une fois le contenu du ballon refroidi, on décante dans un autre ballon parfaitement séché la solution toluénique qui fume considérablement à l'air et qui contient l'iodure de zinc-méthyle formé. On adopte à ce ballon un bouchon percé de deux trous, l'un pour le passage d'un long tube de verre, l'autre pour le passage d'une ampoule à brôme. Après avoir refroidi par un mélange de glace et de sel, on ajoute le chlorure d'acide, étendu de son volume de toluène sec, petit à petit, en veillant à ce que la température ne s'élève pas. La réaction s'amorce instantanément et est assez vive. Une fois tout le chlorure d'acide ajouté on sort le ballon du mélange réfrigérant et l'on considère la réaction terminée quand l'odeur de chlorure d'acide a disparu et que la température ne s'élève plus. On procède aussitôt à la décomposition par addition d'eau glacée et d'acide sulfurique dilué. On épuise à l'éther. On lave la solution éthero-toluénique successivement avec de l'ammoniaque, étendu de deux fois son poids d'eau, avec de l'acide sulfurique dilué, avec une solution de bicarbonate de potasse additionnée d'un peu d'hyposulfite. Après séchage on évapore le solvant. Le résidu est distillé sous pression réduite et on obtient 33 grammes d'orthométhoxy-acétophénone, distillant de 125° à 135° sous 14 m/m. Le rendement par rapport à la théorie est de 75 %.

c) *Préparation d' ω -isonitroso-ortho-méthoxyacétophénone.* — On dissout dans une solution d'éthylate de sodium, contenant 8 grammes de sodium dans 160 cm³ d'alcool absolu, 50 grammes

(1) AUWERS. *Lieb. Ann.*, 1915; t. **408**; p. 212.

(2) WAHL. *Bl. Soc. Ch.*, 1912. (4); t. **11**; p. 68.

(3) KLAGES. *Ber. d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1893; t. **26**; p. 3589.

d'orthométhoxyacétophénone. On refroidit et on ajoute 40 gr. de nitrite d'amyle, petit à petit, la température étant comprise entre 0° et —5°. Après quelques heures de repos à basse température, on abandonne le produit de la réaction à lui-même pendant 8 jours à la température de la chambre. Au bout de ce temps on additionne le contenu du récipient de 3 litres d'eau. On épuise à l'éther. A la solution aqueuse filtrée on ajoute 20 gr. d'acide acétique. On essore le précipité formé. Il est brun et pèse à l'état brut 7 grammes. Le rendement par rapport à la théorie est de 12 %. Additionné de chloroforme pour le nettoyer, il se décompose à partir de 150° et fond en noircissant à 180°.

La solution étherée provenant de l'épuisement à l'éther de la solution aqueuse du sel de soude de l'isonitroso contient 7 grammes d'orthométhoxyacétophénone et 24 grammes d'alcool amylique formé pendant la réaction et des produits résineux. Il n'y a donc que 10 grammes de nitrite d'amyle qui aient réagi pour donner le dérivé isonitrosé ; le reste s'est transformé en alcool amylique et en nitrite d'éthyle. Comme on ne retrouve pas la plus grande partie de l'orthométhoxyacétophénone non combinée, on peut supposer que le nitrite d'éthyle a agi comme oxydant, ce qui explique la présence de produits résineux.

Second procédé.

a) *Préparation d'ortho-iodo-anisol.* — Ce dérivé a été préparé suivant les indications Jamasch et Hinterskirch (1) par action de l'iodure de potassium sur le sel de diazonum de l'ortho-anisidine. On dissout 38 grammes d'orthoanisidine dans un mélange de 150 grammes d'acide chlorhydrique concentré et de 450 grammes d'eau. On ajoute, peu à peu, en maintenant la température à —5°, une quantité suffisante d'une solution de nitrite de soude à 20 % pour obtenir une immédiate et franche coloration bleue du papier à l'iodure de potassium amidonné. On verse cette solution du sel de diazonum dans un ballon entouré d'un mélange réfrigérant. On ajoute alors peu à peu une solution de 75 grammes d'iodure de potassium dans 150 gram-

(1) JAMASCH et HINTERSKIRCH, *Ber. d. deut. Chem. Gesell.*, 1898; t. **31**; p. 1710.

mes d'eau, la température étant maintenue à -9° . Le contenu du ballon ne mousse pas beaucoup. On sort le ballon du mélange réfrigérant et on laisse reposer jusqu'au lendemain. On chauffe quelques minutes au bain-marie le contenu du ballon. On ajoute une quantité importante de lessive de soude concentrée et on entraîne à la vapeur, opération qui est assez longue. On épuise à l'éther la partie entraînée. On sèche la solution éthérée à l'aide de sulfate de soude. On évapore l'éther et on distille deux fois dans le vide le résidu. On obtient ainsi 50 grammes d'ortho-iodo-anisol distillant à 239° - 240° à la pression ordinaire. Le rendement par rapport à la théorie est de 89 %.

b) *Préparation de l' ω -isonitroso-acétophénone.* — Ce composé a été préparé suivant les indications de Claisen et Manasse (1). On dissout 23 grammes de sodium dans 450 cm³ d'alcool absolu. Après avoir refroidi énergiquement cette solution d'éthylate de sodium, on ajoute en une seule fois 117 grammes de nitrite d'amyle, puis peu à peu 120 grammes d'acétophénone. Cette addition terminée on maintient l'ensemble à basse température pendant deux heures. Après 48 heures de repos, on essore le précipité formé que l'on dissout dans l'eau glacée. On précipite l'isonitroso par addition de 40 cm³ d'acide acétique pur. On essore à nouveau, et on sèche à l'air.

c) *Réduction de l' ω -isonitroso-acétophénone. — Formation du chlorhydrate de l'amino-acétophénone.* — Cette réduction a été faite suivant les indications de Rupe (2) et un mode opératoire semblable à celui employé pour la préparation du chlorhydrate du paraméthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2 décrit au chapitre précédent. On dissout 100 grammes d'isonitrosoaminoacétophénone dans 350 cm³ d'alcool ordinaire. On ajoute une solution de 418 grammes de chlorure stanneux dans 700 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le chlorostannate obtenu est décomposé par hydrolyse. On obtient ainsi après filtration et évaporation 50 grammes de chlorhydrate de l'aminocétophénone. Cristallisé dans l'alcool, il fond à 183° - 184° .

(1) CLAISEN et MANASSE. *Loc. cit.*

(2) RUPE. *Loc. cit.*

Le rendement par rapport à la théorie de la transformation de l'acétophénone en chlorhydrate de l'aminoacétophénone est de 44 %.

d) *Action de l'ortho-iodoanisole-magnésium sur le chlorhydrate de l'amino-acétophénone. — Formation de 2-diphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.* — On fait réagir dans l'éther anhydre 117 gr. d'ortho-iodo-anisole sur 12 grammes de magnésium. A cet effet on amorce la réaction avec du bromure d'éthyle et on ajoute rapidement l'ortho-iodo-anisole afin que la réaction ne ralentisse pas. Pour terminer on chauffe deux heures au bain-marie. Puis on ajoute, en agitant constamment, 28 grammes de chlorhydrate d'amino-acétophénone finement pulvérisé et bien sec. On chauffe au bain-marie pendant une journée et on laisse reposer pendant une nuit. On décompose le magnésien formé par action de l'eau glacée et de l'acide sulfurique dilué. Un précipité apparaît que l'on essore. On obtient 44 grammes d'un produit qui dissous dans l'eau et fortement alcalinisé par un grand excès d'ammoniaque donne 15 grammes de 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, soit un rendement de 38 % de la théorie. Recristallisé dans la benzine, il fond à 107-108°.

Dosage d'azote (Microkjedahl). Subst. : 0.0432. Employé : 0,00864 — HCl. $N/70 = 2 \text{ cm}^3 54$ correspond à $\frac{0,00254}{5}$ d'N. Trouvé : N % = 5,87. Calculé pour $C^{15}H^{17}O^2N$: N % = 5,76 %.

e) *Dérivés du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 : Chlorhydrate.* — On dissout un gramme d'amino-alcool dans 500 cm^3 d'éther anhydre et on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec. Un précipité se forme que l'on essore. Cristallisé dans un mélange alcool-éther, le chlorhydrate fond à 175°-176°.

Dosage de chlore : Subst. : 0,114. NO^3Ag . $N/10 = 4 \text{ cm}^3 15$, correspondant à 0,01473 de chlore. Trouvé : Cl % = 12,9 ; calculé pour $C^{15}H^{18}O^2NCl$: Cl % = 12,7.

§ 2. Désamination du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 2-méthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 et de 2-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

On dissout 4 gr. 5 d'amino-alcool dans 45 cm³ d'acide acétique pur. On ajoute, goutte à goutte, en refroidissant au moyen de glace, une solution de 2 gr. 5 de nitrite de soude dans 2,5 cm³ d'eau. On laisse reposer pendant 12 heures pour que la réaction soit totale. On ajoute de l'eau. On épuise à l'éther le produit formé. On lave la solution éthérée avec une solution de soude à 10 %, puis à l'eau. On la sèche à l'aide de sulfate de soude. L'éther évaporé, le résidu est distillé dans le vide. On obtient 2 grammes d'un produit distillant entre 198° et 202° sous 14 m/m. Par action du chlorhydrate de semi-carbazide et de l'acétate de soude, on obtient un produit cristallisé. Après des cristallisations successives dans l'alcool à 95°, on isole deux semi-carbazones. L'une fond à 214°, l'autre à 183° (Blóc Maquenne).

La semi-carbazone fusible à 214° a été identifiée, par comparaison directe, comme étant la semi-carbazone de la 2-méthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 préparée synthétiquement au laboratoire de pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris par M. Pernot (1), par oxydation, au moyen du mélange sulfochromique, de l'alcool correspondant 2-(CH³ O)-C⁶H⁴-CHOH-CH²-C⁶H⁵ préparé lui-même par l'action de l'aldéhyde orthométhoxybenzyle sur le bromure de magnésium-benzyle.

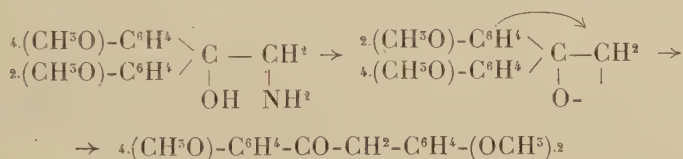
La semi-carbazone fusible à 183° a été identifiée, par comparaison directe, comme étant la semi-carbazone de la 2-méthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-2, préparée aussi par M. Pernot (1), par décomposition de l'iodhydrine dérivé du 2-méthoxyphényl-1-phényléthanediol. Ces deux cétones sont obtenues dans des proportions équivalentes.

(1) PERNOT. *Loc. cit.*

CHAPITRE III

PREPARATION ET DESAMINATION SEMIPINACOLIQUE DU 4-METHOXYPHENYL-1-(2-)METHOXYPHENYL-1- ETHANOL-1-AMINE-2

Par action de l'acide azoteux, le 4-méthoxyphényl-1-(2)-méthoxyphényl-1-éthanol-1-amine-2 se transpose exclusivement en 4-méthoxyphényl-1-(2)-méthoxyphényl-2-éthanone-1, par migration du radical 2-méthoxyphényle, suivant le schéma :



On peut donc conclure que le radical 2-méthoxyphényle émi- gre plus facilement que le radical 4-méthoxyphényle.

§ 1. Préparation

du 4-méthoxyphényl-1-(2-)méthoxyphényl-1-éthanol-1-amine-2

a) *Préparation.* — On fait réagir dans l'éther anhydre 139 gr. d'ortho-iodo-anisol sur 14 gr. 3 de magnésium, de la même manière qu'au chapitre II. Puis on ajoute, en agitant constamment, 13 gr. de chlorhydrate de 4-méthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2, fine- ment pulvérisé et bien sec. On chauffe au bain-marie pendant une journée et on laisse reposer pendant une nuit. On décom- pose le magnésien formé par action de l'eau glacée et de l'acide sulfurique dilué. En ajoutant un grand excès d'ammoniaque on précipite l'amino-alcool que l'on essore après une nuit de repos. On obtient 8 grammes de produit, ce qui correspond à un ren- dement de 45 % de la théorie.

Cristallisé dans de l'alcool à 50 %, l'amino-alcool fond à 109°-110°.

Dosage d'azote (Microkjedahl). Subst. : 0,0322. Employée : $\frac{0,0322}{5}$; HCl. N/70 = 1 cm³ 65 correspondant à $\frac{0,00165}{5}$ d'N.

Trouvé : N % = 5,12. Calculé pour C¹⁶H¹⁹O³N : N % = 5,1.

b) *Dérivé du 4-méthoxyphényl-1-(2)-méthoxyphényl-1-éthanol-1-amine-2.* — On dissout 0 gr. 5 d'amino-alcool dans la quantité théorique d'alcool absolu chlorhydrique. On précipite le chlorhydrate formé par addition d'éther anhydre. Il fond à 181°-182°. (Bloc Maquenne).

Dosage de chlore. — Subst. : 0,1735; NO³Ag N/10=5 cm³ 65 correspondant à 0,0200575 de Cl. Trouvé : Cl % = 11,56. Calculé pour C¹⁶H²⁰O³NCl : Cl % = 11,47.

§ 2. Désamination du 4-méthoxyphényl-1-(2)-méthoxyphényl-1-éthanol-1-amine-2. Formation de 4-méthoxyphényl-1-(2)-méthoxyphényl-2-éthanone-1.

On dissout 2 gr. 5 d'amino-alcool dans 25 cm³ d'acide acétique pur. On ajoute goutte à goutte, en refroidissant au moyen de glace, une solution de 1 gr. 2 de nitrite de soude dans 3 cm³ d'eau. On laisse reposer 12 heures. On ajoute de l'eau. On épuise à l'éther le produit formé. On lave la solution étherée avec une solution de soude à 10 %, puis avec de l'eau. On la sèche à l'aide de sulfate de soude. L'éther évaporé, le résidu est dissous dans de l'alcool et traité par une solution aqueuse et concentrée de chlorhydrate de semi-carbazide et d'acétate de soude à parties égales. On obtient ainsi une semi-carbazone cristallisée. Cristallisée dans l'alcool, elle fond à 178° (bain de mercure). On l'identifie, par comparaison directe, comme étant la semi-carbazone de la 4-méthoxyphényl-1-(2)-méthoxyphényl-2-éthanone-1 préparée par M. Pernot (1).

(1) Cette cétone 4 (CH³O)-C⁶H⁴-CO-CH²-C⁶H⁴-(OCII³)-2 a été préparée par enlèvement de HI à l'iodhydrique du 2-4'-diméthoxydiphényl-1-1-éthanediol.

de phénylmagnésium on obtient le 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

Deuxième procédé. — Par action du para-bromo-phénétol-magnésium sur le chlorhydrate de l'amino-acétophénone on obtient le 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

Premier procédé.

a) *Préparation de la para-éthoxyacétophénone.* — Cette cétone a été préparée suivant les indications de Gattermann, Ehrhardt et Maisch (1), par action du chlorure d'acétyle sur le phénétol en présence de chlorure d'aluminium. Elle distille entre 150° et 155° sous 16/17 m/m et cristallise après amorçage. Elle fond à 39°. Le rendement par rapport à la théorie est de 58 %.

b) *Préparation de l' ω -isonitroso-para-éthoxyacétophénone.* — Ce dérivé nitrosé a été préparé de la même manière que celui dérivé de la para-méthoxyacétophénone, en employant 100 gr. de para-éthoxyacétophénone, 75 grammes de nitrite d'amyle et une solution de 15 grammes de sodium dans 300 cm³ d'alcool absolu. Le rendement est beaucoup moins bon que dans le cas de la para-méthoxyacétophénone puisqu'il n'atteint que 35 % de la théorie. Point de fusion 142°.

c) *Réduction de l' ω -isonitroso-para-éthoxyacétophénone.* — *Formation du chlorhydrate du 4-éthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.* — En traitant 35 grammes d'isonitroso-para-éthoxyacétophénone par une solution de 105 grammes de chlorure stanneux dans 170 cm³ d'acide chlorhydrique concentré dans les mêmes conditions que pour la réduction de l'isonitroso-para-méthoxyacétophénone. On obtient 35 grammes de complexe stanneux sous forme de beaux cristaux que l'on recristallise dans l'alcool ordinaire. Quand on en prend le point de fusion au tube de Thiele, la couleur, primitivement blanche, vire au rouge entre 120° et 130°, pour devenir violette au fur et à mesure de l'élévation de la température. Il fond en se décomposant à 218°-219°.

(1) GATTERMANN, EHRHARDT et MAISCH. *Loc. cit.*

Ce dérivé stanneux hydrolysé à chaud se transforme en chlorhydrate de 4-éthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2. Le rendement est de 12 grammes en chlorhydrate pur, soit 30 % de la théorie.

d) *Caractéristiques du chlorhydrate du 4-éthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2.* — Cristallisé deux fois dans l'alcool ordinaire, il fond à 215° en commençant à se décomposer à 210°. Le mélange de ce chlorhydrate (point de fusion 215°) et du chlorostannate (point de fusion 218°) fond à 194°-195°.

Dosage de chlore. — Substance : 0,248. $\text{NO}^3 \text{Ag}$ N/10 = 11 cm^3 7, correspondant à 0,040115 de Cl. Trouvé : Cl % = 16,17. Calculé pour $\text{C}^{10}\text{H}^{14}\text{O}^2\text{NCl}$: Cl % = 16,47.

e) *Action du bromure de phénylmagnésium sur le chlorhydrate de 4-éthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2.* — On opère comme dans le cas de l'action du bromure du phénylmagnésium sur le chlorhydrate du 4-méthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2. Toutefois l'amino-alcool précipité est épuisé à la benzine, au lieu d'être épuisé à l'éther dans lequel il est trop peu soluble. Le rendement est de 33 % de la théorie.

Le 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 cristallisé dans l'alcool fond à 135°-136°.

Dosage d'azote (Microkjedahl). Substance : 0,03435 ; em-
0,03435 0,00183
ployée: —————; HCl N/70 = 1 cm^3 83 correspondant à —————
5 5
de N. Trouvé : N % = 5,3. Calcul pour $\text{C}^{16}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{N}$: N % = 5,44.

f) *Dérivé du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 = chlorhydrate.* — 3 grammes d'amino-alcool sont dissous dans 2 litres d'éther anhydre. On fait passer dans cette solution un courant de gaz chlorhydrique sec. Il se forme un précipité que l'on essore et que l'on fait recristalliser dans un mélange d'alcool et d'éther. Le chlorhydrate du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 fond en se décomposant entre 170 et 175°.

Dosage de chlore. — Subst. : 0,085. $\text{NO}^3 \text{Ag}$. N/10 = 2 cm^3 94, correspondant à 0,0104157 de Cl. Trouvé : Cl % = 12,25. Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{20}\text{O}^2\text{NCl}$: Cl % = 12,09.

Deuxième procédé.

a) *Préparation de para-bromophénéto*l. — Ce composé s'obtient très facilement par action du brome sur le phénétol en solution dans le sulfure de carbone. Le para-bromophénétol distille entre 228° et 233° sous la pression atmosphérique. Le rendement par rapport à la théorie en bromophénétol deux fois rectifié est de 80 %.

b) *Action du para-bromo-phénéto*lmagnésium sur le chlorhydrate de l'amino-acétophénone. Formation de 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2. — On fait réagir dans l'éther anhydre 100 gr. de parabromophénétol sur 12 gr. de magnésium. Après avoir ajouté tout le bromophénétol on chauffe au bain-marie pendant une heure et demie. Puis on introduit par petites portions 17 gr. de chlorhydrate d'aminoacétophénone bien sec et pulvérisé. La réaction est assez vive. Après avoir chauffé au bain-marie pendant un jour et demi, on laisse reposer une nuit et on décompose le complexe magnésien de la façon habituelle. La solution aqueuse acide est épuisée trois fois à l'éther et filtrée deux fois. On la refroidit à l'aide d'un mélange réfrigérant, et l'on alcalinise par un excès d'ammoniaque. On ajoute du chlorhydrate d'ammoniaque. La 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 précipite et après une nuit de repos on l'essore. On en obtient ainsi à l'état brut 16 gr. 7. Le rendement par rapport à la théorie est de 68 %. Recristallisé dans l'alcool il fond à 136°. On l'identifie à l'amino-alcool obtenu par action du bromure de phénylmagnésium sur le chlorhydrate du 4-éthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2.

§ 2. Désamination du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 4-éthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1 et de 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1.

a) *Action de l'acide azoteux*. — 5 gr. d'amino-alcool sont dissous dans 50 cm³ d'acide acétique pur. A cette solution on ajoute petit à petit 5 gr. de nitrite de soude dissous dans 10 cm³

d'eau. Le dégagement d'azote est très vif. Un produit cristallisé précipite dès le début de la réaction. On l'essore après une nuit de repos. On obtient ainsi 3 gr. d'un produit qui simplement séché fond d'une manière pâteuse, à 98°-100°. La solution acétique essorée est additionnée de 500 cm³ d'eau. Un nouveau précipité se forme que l'on essore. Une fois sec, il fond confusément entre 85° et 90°.

b) *Identification des produits résultant de l'action de l'acide azoteux.* — 1° Le composé ayant un point de fusion à l'état brut de 98°-100° est cristallisé une fois dans la benzine et deux fois dans l'alcool ; il fond alors à 110°-111°,5. Le mélange à parties égales avec de la 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1, dont le point de fusion est 103-104° et qui est l'une des deux cétones pouvant résulter théoriquement de la désamination du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, fond nettement à une température moins élevée. L'analyse du produit fusible à 110°-111°,5 est la suivante :

Substance : 0,118 ; CO² = 0,349 ; H²O = 0,07175.

Trouvé : C % = 80,6 ; H % = 6,75. Calculé pour C¹⁶H¹⁶O² ; C % = 80 ; H % = 6,66.

Ce même produit traité par le chlorhydrate d'hydroxylamine et l'acétate de soude fournit un oxime fusible à 121°-122°.

Dosage d'azote (Microkjedahl). Subst. : 0,03725 ; employée : 0,00745 ; HCl N/70 = 2 cm³ 06 correspondant à 0,000412 d'N. Trouvé N % = 5,5. Calculé pour C¹⁶H¹⁷O²N : N % = 5,49.

D'autre part, l'oxime de la 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 fond à 103°-104°. D'après les résultats ci-dessus, il est vraisemblable que l'on se trouve en présence de la 4-éthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

2° Le composé fusible entre 85° et 90°, qui se trouve en très petites quantités, a été traité par le chlorhydrate de semicarbazide. On obtient une semi carbazone fusible à 150°-152°. Dans les eaux mères se trouve un produit fusible à 146°-150°. Le mélange de la semicarbazone fusible à 150°-152° et celle de la 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1, fusible à 156°, fond à 148°-150°.

Dosage d'azote (Dumas). Substance : 0,1299. Vol. : 15 cm³ 7.

Press. : 755-13,5=741,5. Temp. : 16°. Trouvé : N % = 13,9.
Calculé pour $C^{17}H^{19}O^2N^3$: N % = 14,1.

En résumé, ce dosage et la comparaison des points de fusion obtenus, prouvent que le produit fusible à 90° est constitué par un mélange de la 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 et de la 4-éthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1 dans lequel cette dernière cétone est prépondérante.

c) *Conclusions concernant l'action de l'acide azoteux sur le 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.* — On peut affirmer que cette action conduit à la formation de la 4-éthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1, nettement identifiée. Cette cétone est accompagnée de son isomère le 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-2 qui se trouve dans le mélange en très faible proportion.

d) *Préparation de la 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1.* — Cette cétone a été préparée par M. Orékhof, qui en a obligeamment mis à notre disposition, par action du chlorure de l'acide phénylacétique sur le phénétol. Elle fond à 103°-104°. Nous avons néanmoins cru bon d'en préparer un peu par la méthode suivante. On fait réagir 102 gr. d'acide phénylacétique sur 89 gr. de chlorure de thionyle. Le chlorure de l'acide phénylacétique ainsi préparé est additionné de 53 gr. de phénol dissous dans 200 cm³ de nitrobenzène. A ce mélange on ajoute par petites fractions 100 gr. de chlorure d'aluminium bien sec et pulvérisé. Après cette addition on chauffe au bain-marie à 80° jusqu'à cessation du dégagement de gaz chlorhydrique. Le produit de la réaction est décomposé par de l'eau glacée, acidulé par de l'acide chlorhydrique et on chauffe le complexe acidulé à feu nu. On épuise la solution aqueuse à l'éther, on neutralise par une solution de soude à 10 %. Après décantation, lavage à l'eau, séchage et distillation de l'éther on obtient 40 gr. de 4-oxyphénylbenzylcétone, qui cristallisée dans l'alcool fond à 142°.

A une solution de 1 gr. 2 de sodium dans 25 cm³ d'alcool on ajoute 10 gr. de cette cétone et 5,7 gr. de bromure d'éthyle. On chauffe à reflux au bain-marie pendant trois heures ; on ajoute de l'eau et on essore le précipité. Après avoir lavé ce produit avec une solution de soude pour enlever la cétone phéno-

lique, on le cristallise dans l'alcool et on obtient la 4-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 fusible à 103-104°. Elle est un peu jaune.

Analyse. Subst. : 0,128. — $\text{CO}^2 = 0,3745$; $\text{H}^2\text{O} = 0,077$.

Trouvé : C % = 79,79 ; H % = 6,68. Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{16}\text{O}^2$: C % 80 ; H % = 6,66.

Par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur cette cétone, on obtient une oxime fusible à 103-104° et par action du chlorhydrate de semicarbazide une semicarbazone fusible à 156°.

none, dont dérive ce chlorhydrate par action du nitrite d'amyle et réduction du dérivé isonitrosé formé, a été préparé par action de l'iodure de zinc-méthyle sur le chlorure de l'acide ortho-éthoxybenzoïque. Nous n'avons pas été plus loin que la préparation de ce produit parce que nous avons réussi à préparer la 2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 beaucoup plus simplement par action de l'ortho-iodophénétol-magnésium sur le chlorhydrate de l'aminoacétophénone.

Sous la rubrique premier procédé, nous décrivons la préparation de l'acide ortho-éthoxybenzoïque et de son chlorure ; sous la rubrique second procédé, nous décrivons successivement la préparation de l'ortho-iodophénétol, l'action de l'ortho-iodophénétol-magnésium sur le chlorhydrate de l'aminoacétophénone et l'action de l'acide azoteux sur cet amino-alcool.

Premier procédé.

a) *Préparation de l'acide ortho-éthoxybenzoïque.* — Cet acide a déjà été préparé par Cohen et Dudley (1). On dissout 23 gr. de sodium dans 270 cm³ d'alcool absolu. On y ajoute 46 gr. de salicylate de méthyle, ce qui cause une élévation de température. Après refroidissement, on ajoute petit à petit 156 gr. d'iodure d'éthyle ce qui au début dégage une grande quantité de chaleur. L'iodure de sodium précipite immédiatement. Quand tout l'iodure d'éthyle est ajouté, on chauffe au bain-marie à reflux pendant quatre heures. Au bout de ce temps, la réaction étant encore alcaline, on ajoute à nouveau 20 gr. d'iodure d'éthyle et on chauffe au bain-marie jusqu'à réaction neutre, ce qui a lieu au bout de quatre à cinq heures. On distille l'excès d'alcool. On additionne le résidu d'eau et on alcalinise franchement. On épuise à l'éther ; on distille le résidu sous pression réduite et on saponifie par chauffage de douze heures au bain-marie avec 100 cm³ d'une solution de potasse alcoolique à 16 %. On distille l'excès d'alcool. On ajoute de l'eau au résidu et on acidifie la solution aqueuse. On épuise à l'éther. On sèche et on distille la solution éthérée. On obtient ainsi l'acide ortho-éthoxybenzoïque.

(1) COHEN et DUDLEY. *Jour. Chem. Soc.*, 1910; t. **97**; p. 1741.

b) *Préparation du chlorure de l'acide orthoéthoxybenzoïque.*
On traite ce qui provient de la saponification précédente par 100 gr. de chlorure de thionyle. On obtient 31 gr. de chlorure de l'acide ortho-éthoxybenzoïque distillant entre 143° et 146° sous 18 m/m.

Second procédé.

a) *Préparation d'ortho-iodophénétol.* — Ce composé a été préparé dans des conditions identiques à celles de la préparation de l'ortho-iodoanisole (chap. II) en employant 35 gr. d'ortho-phénétidine, une solution de 150 gr. d'acide chlorhydrique concentré dans 450 cm³ d'eau, une quantité suffisante d'une solution de nitrite de soude à 20 % et 75 gr. d'iodure de potassium dissous dans 150 gr. d'eau. On obtient 45 gr. d'ortho-iodophénétol, distillant à 245° sous la pression atmosphérique. Le rendement par rapport à la théorie est de 72 %.

b) *Action de l'ortho-iodophénétolmagnésium sur le chlorhydrate de l'amino-acétophénone.* — *Formation de 2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.* — On opère dans des conditions analogues à celles du second procédé de préparation du 4-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 (chap. IV) en employant 124 gr. de 2-iodophénétol, 125 gr. de magnésium et 20 gr. de chlorhydrate d'aminoacétophénone. On obtient 27 gr. d'amino-alcool brut. Le rendement par rapport à la théorie est de 96 % en produit brut. Cristallisé dans l'alcool, il fond à 124°-125°.

Dosage d'azote (Microkjedahl). Subst. : 0,0459. Employée : 0,001318. HCl. N/70 = 2 cm³ 52 correspondant à 0,000504 d'N. Trouvé : N % = 5,49. Calculé pour C¹⁶H¹⁹O²N : N % = 5,44. Calculé pour C¹⁶H¹⁹O²N : N % = 5,44.

c) *Dérivé du 2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 : Chlorhydrate.* — On a préparé une solution de gaz chlorhydrique dans l'alcool absolu de telle sorte qu'un cm³ de cette solution contient 0 gr. 07 de gaz chlorhydrique. A un poids déterminé de cette solution on ajoute la quantité théorique moins 10 % de

2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 et on chauffe au bain-marie jusqu'à complète dissolution. On précipite le chlorhydrate ainsi formé par l'éther anhydre. On l'essore, on le lave à l'éther anhydre et on le sèche à l'étuve. Il fond à 183° en se décomposant.

Dosage de chlore. Subst. : 0,0783. $\text{NO}^3\text{Ag N}/10 = 2 \text{ cm}^3 \text{ 8}$, correspondant à 0,009940 de Cl. Trouvé : Cl % = 12,69. Calculé pour $\text{C}^{16}\text{H}^{20}\text{O}^2\text{Cl}$: Cl % = 12,7.

§ 2. **Désamination du 2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 2-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 et de 2-éthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.**

a) *Action de l'acide azoteux.* — On dissout 15 gr. d'aminolcool dans 150 cm^3 d'acide acétique et on ajoute dans cette solution refroidie 7 gr. 3 de nitrite de soude dissous dans 15 cm^3 d'eau. Après un repos de douze heures, on ajoute de l'eau et on épuise la solution aqueuse à l'éther. Après neutralisation et séchage de la solution étherée, on chasse l'éther. Le résidu distille sous pression réduite entre 190° et 213° sous 19 m/m. Ce distillat est dissous dans l'alcool et traité par une solution concentrée aqueuse de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude à parties égales. Le précipité est recristallisé de nombreuses fois dans l'alcool et on parvient à séparer nettement deux semicarbazones, fusibles l'une à 116°, l'autre à 172°, cette dernière se trouvant prépondérante.

b) *Identification des semicarbazones obtenues.* — 1° Semicarbazone fusible à 116°. On l'identifie par comparaison directe comme étant la semi-carbazone de la 2-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 préparée synthétiquement suivant description ci-après. — 2° Semi-carbazone fusible à 172°. Le dosage d'azote permet de lui attribuer la formule $\text{C}^{17}\text{H}^{19}\text{O}^2\text{H}^3$. Nous nous trouvons donc vraisemblablement en présence de la semi-carbazone de

l'autre cétone pouvant théoriquement se former, c'est-à-dire de la 2-éthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

Dosage d'azote (Dumas) du produit fusible à 172°. — Subst. : 0,172. Vol. = 21 cm³5. Pression : 750. Temp. : 19°. Trouvé N % = 14,4. Calculé pour C¹⁷H¹⁹O²N³ : N % = 14,1.

c) *Préparation de la 2-éthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1.* — On fait réagir dans l'éther anhydre 92 gr. 8 de chlorure de benzyle sur 17,6 de magnésium. On ajoute ensuite par petites fractions 55 gr. d'aldéhyde ortho-éthoxysalicylique (1). Quand on a ajouté toute l'aldéhyde, on chauffe une heure au bain-marie et on décompose le complexe magnésien par de l'eau glacée et acidulée. On épuise à l'éther. La solution étherée est neutralisée, séchée. On chasse l'éther. Une partie du résidu est déshydratée par simple chauffage à la pression ordinaire et distillée entre 200 et 203 sous 13 m/m ($n = 1,578$). L'autre partie est oxydée au moyen d'une solution de 110 gr. de bichromate de potasse dans 525 gr. d'eau additionnée de 94 cm³ d'acide sulfurique concentré. On ajoute cette solution peu à peu en évitant que la température ne dépasse 35° à 40°. Quand elle est entièrement ajoutée, on agite pendant une heure. On ajoute de l'eau et on épuise à l'éther. La solution étherée est neutralisée, séchée. On chasse l'éther. Le résidu distille à 197°-198° sous 14 m/m. Ce produit est souillé de traces de produit de dégradation de la cétone. On le traite par une solution à parties égales de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude. La semi-carbazone obtenue est purifiée par cristallisation dans l'alcool. Elle fond à 118°-119°.

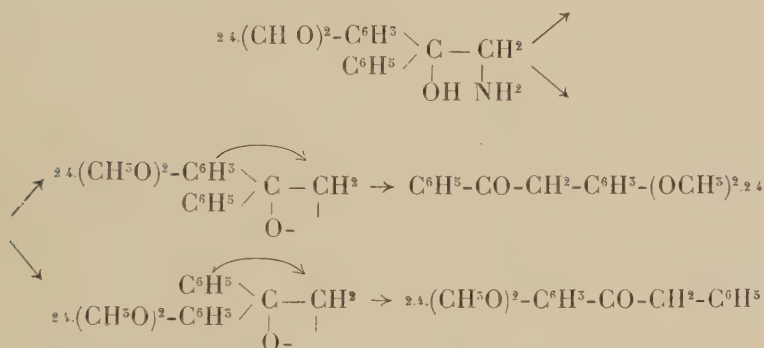
Dosage d'azote (Dumas). — Subst. : 0,0905. Vol. = 11 cm³1. Pression = 765. Temp. : 15°. Trouvé : N % = 14,4. Calculé pour C¹⁷H¹⁹O²N³ : N % = 14,1.

(1) Nous avons préparé ce composé par action du para-toluènesulfonate d'éthyle sur l'aldéhyde salicylique.

CHAPITRE VI

PREPARATION ET DESAMINATION SEMIPINACOLIQUE DU 2-4-DIMETHOXYDIPHENYL-1-1-ETHANOL-1-AMINE-2.

Par action de l'acide azoteux, le 2-4-diméthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 se transpose en un mélange de 2-4-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 et de 2-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1 par migrations simultanées des radicaux 2-4-diméthoxyphényle et phényle suivant le schéma :



Comme on obtient plus de 2-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1- que de son isomère, on peut conclure que les aptitudes migratrices des radicaux 2-4-diméthoxyphényle et phényle sont voisines, mais que celle du radical 2-4-diméthoxyphényle est légèrement supérieure à celle du phényle.

§ 1. Préparation du 2-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

Nous avons réuni, sous le titre « premier procédé », la tentative que nous avons faite d'obtenir cet amino-alcool par réduction du dérivé isonitrosé de la 2-4-diméthoxyacétophénone en chlorhydrate de la 2-4-diméthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2, et par action, sur ce dérivé, du bromure de phénylmagné-

sium. Les mauvais rendements obtenus dans la préparation de la 2-4-diméthoxyacétophénone et dans l'obtention du dérivé isonitrosé correspondant ne nous ont pas permis d'aller plus loin que ce dernier corps. Au contraire, sous le titre « second procédé », nous avons décrit l'obtention du 2-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par l'action de l'iodo-diméthyl-résorcine-magnésium sur le chlorhydrate de l'aminoacétophénone.

Premier procédé.

a) *Préparation de la diméthoxy-2-4-acétophénone.* — Cette cétone a été préparée par SACHS et HEROLD (1) par action de la diméthylrésorcine sur le chlorure d'acétyle en présence de sulfure de carbone et de chlorure d'aluminium anhydre, et par PERKIN JUN. et TURNER (2) par méthylation de la dioxy-2-4-acétophénone. Nous l'avons obtenue par action de 100 gr. de diméthylrésorcine sur 100 gr. de chlorure d'acétyle en présence de 200 gr. de chlorure d'aluminium anhydre et d'une quantité suffisante de sulfure de carbone. Nous avons obtenu un rendement de 13 % par rapport à la théorie, en introduisant par petites fractions le chlorure d'aluminium anhydre pulvérisé dans le mélange des autres produits. Le rendement n'est pas meilleur si on fait arriver le mélange de diméthylrésorcine et de chlorure d'acétyle sur le chlorure d'aluminium anhydre pulvérisé recouvert de sulfure de carbone. On obtient un rendement de 25 % en dissolvant le chlorure d'aluminium anhydre dans le chlorure d'acétyle et en faisant arriver petit à petit la diméthylrésorcine en solution dans le sulfure de carbone. La diméthoxy-2-4-acétophénone distille entre 170° et 175° sous 115 m/m.

b) *Préparation de l' ω -isonitroso de la 2-4-diméthoxyacétophénone.* — On dissout 2 gr. 5 de sodium dans 50 cm³ d'alcool absolu, que l'on introduit dans un flacon à large goulot, avec 18 gr. de 2-4-diméthoxyacétophénone. On entoure le flacon de

(1) SACHS et HEROLD. *Ber. d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1907; t. **40**; p. 2724.

(2) PERKIN JUN. et TURNER. *Jour. Chem. Soc.*, 1908; t. **93**; p. 1108.

glace et on introduit à basse température 12 gr. de nitrite d'amyle goutte à goutte. Après un repos de quarante-huit heures, on essore le précipité formé. On le dissout dans de l'eau glacée et on précipite l'isonitroso par addition de 6 gr. d'acide acétique pur. Après un certain temps, on essore le précipité qui est blanc. Cristallisé dans le chloroforme, l' ω -isonitroso-diméthoxy-2-4-acétophénone fond entre 140° et 145°.

Second procédé.

a) *Préparation de diméthylrésorcine*. — On dissout 55 gr. de résorcine dans 600 cm³ d'une solution de soude à 10 %. On ajoute peu à peu en agitant 160 cm³ de sulfate de diméthyle. Cette addition achevée on laisse reposer quelque temps, puis on épuise le mélange à l'éther. On lave la solution étherée à l'eau ; on la sèche ; on la distille. Le résidu est distillé à la pression ordinaire. On obtient ainsi 46 gr. de diméthylrésorcine, qui bout à 214-215°. Le rendement par rapport à la théorie est de 66 %.

b) *Préparation d'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine* (1). — On dissout 50 gr. de diméthyl-résorcine dans 200 cm³ d'alcool ordinaire, et on introduit cette solution dans un flacon muni d'un bon bouchon. Puis par petites quantités et simultanément, on introduit 80 gr. d'oxyde de mercure pulvérisé et 100 gr. d'iode pulvérisée. On agite le flacon entre chaque introduction jusqu'à décoloration de la solution alcoolique. On laisse reposer une nuit et le lendemain on essore le bi-iodure de mercure formé. On distille le filtrat alcoolique pour se débarrasser de l'alcool. Le résidu est versé dans l'eau et épuisé à l'éther. La solution étherée est successivement lavée avec une solution de soude diluée, avec de l'eau, séchée, distillée. On purifie l'iodo-diméthylrésorcine obtenu par deux distillations sous pression réduite. On obtient ainsi 50 gr. de produit dont le point d'ébullition est de 150° sous 15 m'm. Le rendement par rapport à la

(1) KAUFFMANN et KIESER. *Rev. d. deutsch. Ch. Gesell.*, 1912 ; t. 45 ; p. 2333.

théorie est de 71 %, en tenant compte de la diméthylrésorcine récupérée.

c) *Action de l'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine-magnésium sur le chlorhydrate de l'aminoacétophénone.* — Formation de 2-4-diméthoxydiphényl-1-1-amine-2. — On fait réagir dans l'éther anhydre 170 gr. d'iodo-diméthylrésorcine sur 15 gr. 5 de magnésium ; puis sur le dérivé ainsi formé 22 gr. de chlorhydrate d'aminoacétophénone. La réaction est conduite de la même façon que dans le cas de la préparation du 2-méthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2. On obtient ainsi 30 gr. d'amino-alcool brut, qui cristallisé dans l'éther acétique fond à 108°-109°. Le rendement en produit brut par rapport à la théorie est de 95 %.

Dosage d'azote (Microkjedahl). Subst. : 0,033 ; Employée : $\frac{0,033}{5}$; HCl. N/70 = 1 cm³ 65. Correspondant à $\frac{0,00165}{5}$ d'N. Trouvé : N % = 5. Calculé pour C¹⁶H¹⁹O³N : N % = 5,12.

d) *Dérivé du diméthoxy-2-4-diphényl-1-1-éthanol-1-amine-2: Chlorhydrate.* — Nous l'avons préparé d'une façon identique à celle employée pour la préparation du chlorhydrate du 2-éthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, c'est-à-dire par dissolution de l'amino-alcool dans l'alcool absolu chlorhydrique et précipitation du chlorhydrate formé par l'éther anhydre. Point de fusion: 198° (Bloc Maquenne).

Dosage de Cl. Subst. 0 gr. 0795 ; NO³Ag N/10 = 2 cm³ 605 correspondant 9 mmg. 247 de Cl. Trouvé: Cl % = 11,6. Calculé pour C¹⁶H²⁰O³NCl; Cl % = 11,47.

§ 2. **Désamination du 2-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 2-4-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 et de 2-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.**

On dissout 5 gr. de 2-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 dans 50 cm³ d'acide acétique pur. Tout en refroidissant extérieurement avec de la glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 2 gr. 5 de nitrite de soude dans 5 cm³ d'eau. Après

avoir laissé reposer douze heures, on ajoute de l'eau et on épuise à l'éther. La solution éthérée est lavée avec une solution de soude à 10 %, neutralisée, séchée, distillée. Le résidu se prend en une masse partiellement cristalline, que l'on étend sur des plaques poreuses. On isole ainsi 0 gr. 9 de produit solide, qui cristallisé dans l'alcool ordinaire fond à 99°-100°. Traité par le chlorhydrate d'hydroxylamine et l'acétate de soude, on obtient une oxime qui cristallisée dans l'alcool ordinaire fond à 92°-93°. Comparé directement à l'oxime de la 2-4-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 préparée synthétiquement, comme nous l'indiquons ci-après, elle en est différente.

Si on dose l'azote contenu dans ce produit par la méthode du microkjedahl, on obtient le résultat suivant :

Substance : 0,0505; employé : $\frac{0,0505}{5}$; HCl N/70 = 1 cm⁵ 6 correspondant à $\frac{0,0016}{5}$ d'N. Trouvé : N % = 5,24. Calculé pour C¹⁶H¹⁷O⁵N : N % = 5,17 %.

On peut donc affirmer que l'on se trouve en présence de la cétone isomère, c'est-à-dire de la 2-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

D'autre part, en épuisant à l'éther à chaud les plaques poreuses, on obtient une huile qui, traitée avec un mélange de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de soude, donne une oxime qui, cristallisée dans l'alcool ordinaire, fond à 119°-120°,5. On l'identifie par comparaison directe avec l'oxime de la 2-4-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1.

En résumé, cette désamination conduit à un mélange des deux cétones isomères possibles, dans lequel la 2-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1 se trouve en plus grande quantité.

§ 3. Préparation de la 2-4-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1

Ce corps a été brièvement décrit par TAMBOR (1) qui l'a obtenue par méthylation de la 2-4-dioxyphényl-1-phényl-2-

(1) TAMBOR. *Loc. cit.*

éthanone-1, mais qui n'en décrit aucun dérivé. Nous l'avons préparé par action du chlorure de l'acide phénylacétique sur l'éther diméthylque de la résorcine. On dissout 155 gr. de chlorure de l'acide phénylacétique et 138 gr. de diméthylrésorcine dans 450 gr. de sulfure de carbone et on ajoute peu à peu, et par petites fractions, 150 gr. de chlorure d'aluminium anhydre pulvérisé. Quand le dégagement de gaz chlorhydrique se ralentit, on chauffe légèrement au bain-marie pendant deux heures et on laisse reposer jusqu'au lendemain. La masse obtenue est versée sur de la glace pilée, reprise à l'éther, lavée à l'eau, à la soude, encore une fois à l'eau et séchée. Il reste, après élimination du solvant au bain-marie, une huile épaisse, qui cristallise partiellement après quelques jours de repos. Les cristaux déposés sont essorés et séchés à l'air. On en obtient 92 gr. Le rendement par rapport à la théorie est de 35 %. Pour purifier la cétone, on la dissout dans un mélange de 250 cm³ d'éther de pétrole et 20 cm³ d'éther ordinaire, on filtre et on refroidit à 0°. La cétone se dépose dans l'espace de trois à quatre heures en fines aiguilles incolores. Point de fusion 47-48°. (TAMBOR signale 56° comme point de fusion).

Oxime. — On l'obtient par action d'une solution hydroalcoolique d'hydroxylamine légèrement alcalinisée par de la potasse. Elle cristallise dans l'alcool en fines aiguilles incolores et brillantes. Point de fusion 120°-121°,5.

Dosage d'azote (Microkjedahl). Subst. : 0,02575. Employée :

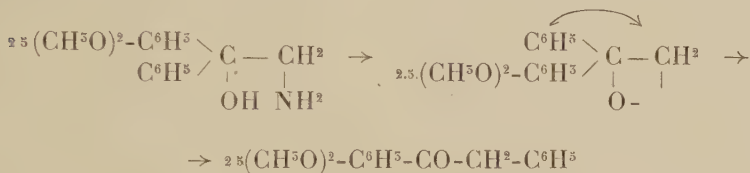
$$\frac{0,02575}{5} \cdot \text{NCl. N/70} = 1 \text{ cm}^3 \text{ 32 correspondant à } \frac{0,00132}{5} \text{ d'N.}$$

Trouvé : N % = 5,12. Calculé pour C¹⁶H¹⁷O³N : N % = 5,17.

CHAPITRE VII

PREPARATION ET DESAMINATION SEMIPINACOLIQUE DU 2-5-DIMETHOXYDIPHENYL-1-1-ETHANOL-1-AMINE-2.

Par action de l'acide azoteux, le 2-5-diméthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 se transpose exclusivement en 2-5 diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 par migration du radical phényle, suivant le schéma :



On peut conclure de cette transposition que le radical 2-5-diméthoxyphényle a une aptitude migratrice inférieure à celle du radical phényle.

§ 1. Préparation du 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2

Comme dans le cas de la préparation du 2-4-diméthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2, nous avons essayé de préparer le 2-5-diméthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action du chlorhydrate de la 2-5-diméthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2 sur le bromure de phénylmagnésium. Malheureusement dans cette série également nous avons dû abandonner cette voie après avoir seulement obtenu la 2-5-diméthoxyacétophénone et son dérivé isonitrosé. Grâce au second procédé, nous avons obtenu facilement l'amino-alcool cherché par action de l'iodo-1-diméthyl-2-5-hydroquinone-magnésium sur le chlorhydrate de l'aminoacétophénone.

Premier procédé.

a) *Préparation de la 2-5-diméthoxyacétophénone.* — Cette cétone a été préparée par KLAGES (1) par action d'une solution de diméthylhydroquinone dans le sulfure de carbone sur un mélange de chlorure d'aluminium anhydre et de chlorure d'acétyle ; par KAUFFMANN et BEISSWENGER (2) de la même manière avec un rendement de 86 % de la théorie. Nous l'avons préparé d'une manière analogue. Dans un ballon d'un demi-litre on dissout 45 gr. de chlorure d'aluminium anhydre pulvérisé dans 52 gr. de chlorure d'acétyle. On fait arriver goutte à goutte une solution de 46 gr. de diméthylhydroquinone dans 100 gr. de sulfure de carbone. Le contenu du ballon est maintenu aux environs de 0° et on laisse reposer ensuite, à la température ordinaire, pendant trente-six heures. On décompose comme à l'ordinaire. On obtient ainsi 28 gr. 5 de 2-5-diméthoxyacétophénone qui distille entre 156° et 158° sous 18 m/m. Le rendement par rapport à la théorie est de 47 %.

b) *Préparation de l' ω -isonitroso de la 2-5-diméthoxyacétophénone.* — On prépare une solution de 5 gr. de sodium dans 100 cm³ d'alcool absolu à laquelle on ajoute 36 gr. de 2-5-diméthoxyacétophénone. On fait arriver goutte à goutte dans ce mélange bien refroidi 24 gr. de nitrite d'amylo. Après un repos de quarante-huit heures, on essore le précipité formé. On le dissout dans de l'eau glacée et on acidifie par 4 gr. d'acide acétique cristallisable. On essore à nouveau le précipité formé. C'est l' ω -isonitroso-2-5-diméthoxyacétophénone, qui fond en se décomposant à 75°.

Second procédé.

a) *Préparation de diméthylhydroquinone.* — On dissout 55 gr. d'hydroquinone dans 750 cm³ d'une solution de soude

(1) KLAGES. *Ber. d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1904; t. **37**; p. 3996.

(2) KAUFFMANN et BEISSWENGER. *Ber. d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1905; t. **38**; p. 791.

à 10 %. On ajoute peu à peu, en agitant énergiquement, 250 cm³ de sulfate de diméthyle. On procède ensuite comme dans le cas de la préparation de la diméthylrésorcine. On obtient 60 gr. de diméthylhydroquinone fondant à 55°. Le rendement par rapport à la théorie est de 86 %.

b) *Préparation d'iodo-1-diméthyl-2-5-hydroquinone* (1). — On opère comme dans le cas de la préparation de l'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine en employant 50 gr. d'hydroquinone dissous dans 200 cm³ d'alcool ordinaire, 90 gr. d'oxyde de mercure, 150 gr. d'iode. On obtient 50 gr. d'iodo-1-diméthyl-2-5-hydroquinone dont le point d'ébullition est de 150°-155° sous 16-17 m/m. Le rendement par rapport à la théorie est de 71 % en tenant compte de l'hydroquinone récupérée.

c) *Action de l'iodo-1-diméthyl-2-5-hydroquinone-magnésium sur le chlorhydrate de l'amino-acétophénone. — Formation de 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.* — On fait réagir, dans l'éther anhydre, 100 gr. d'iodo-1-diméthyl-2-5-hydroquinone sur 10 gr. de magnésium en amorçant la réaction par addition de quelques gouttes d'iodure d'éthyle. On ajoute le dérivé iodé assez rapidement et une fois cette addition terminée on chauffe une heure et demie au bain-marie. On introduit ensuite 22 gr. de chlorhydrate d'aminocétophénone bien sec et pulvérisé, par petites portions, en agitant énergiquement. On laisse reposer une nuit et le lendemain on chauffe à reflux au bain-marie pendant quatre heures. On décompose le complexe magnésien formé à l'aide d'eau glacée et d'acide sulfurique dilué. On épuise trois fois à l'éther la solution aqueuse que l'on filtre ensuite. Le filtrat est alcalinisé par un grand excès d'ammoniaque auquel on ajoute une forte quantité de chlorhydrate d'ammoniaque. On attend vingt-quatre heures. Le précipité formé est essoré, séché et cristallisé dans l'alcool ordinaire. On obtient ainsi 22 gr. d'amino-alcool fusible à 130-132°. Le rendement en amino-alcool, une fois cristallisé, par rapport à la théorie est de 63 %. Cristallisé à nouveau dans l'alcool

(1) KAUFFMANN, FRITZ. *Ber. d. deutsch Ch. Gesell.*, 1909 ; t. 41 ; p. 4416.

ordinaire, le 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 fond à 131°-132°.

Dosage d'azote (Microkjedahl). — Subst. : 0,034. Employé : $\frac{0,034}{5}$; HCl N/70 = 1 cm³ 75 correspondant à $\frac{0,00175}{5}$ d'N. Trouvé : N % = 5,14. Calculé pour C¹⁶H¹⁹O³N : N % = 5,12.

d) *Dérivé du 2-5-diméthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 : chlorhydrate.* — On dissout 3 gr. d'amino-alcool dans deux litres d'éther anhydre. On filtre la solution éthérée, dans laquelle on fait passer, pendant une heure et demie, un courant de gaz chlorhydrique sec. La précipitation est immédiate. Ce chlorhydrate essoré et cristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther fond à 141°.

Dosage de chlore. Subst. : 0,0819 ; NO³Ag, N/10 = 2 cm³ 65 correspondant à 0,00941 de Cl. Trouvé : C % = 11,52. Calculé pour C¹⁶H²⁰O³NCl : Cl % = 11,17.

§ 2. Désamination du 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1.

On dissout 5 gr. de 2-5-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 dans 50 cm³ d'acide acétique pur, et on refroidit la solution extérieurement par de la glace. On ajoute, par petites quantités 2 gr. 5 de nitrite de soude dissous dans 5 cm³ d'eau. Un dégagement d'azote se produit. Après un repos de vingt-quatre heures, on verse la solution dans 100 cm³ d'eau. On épuise deux ou trois fois à l'éther. La solution éthérée est lavée avec une solution de soude diluée, avec de l'eau, séchée et distillée. Elle laisse un résidu que l'on distille sous pression réduite. On recueille 3 gr. 5 d'une fraction bouillant à 218°-220° sous 14 m/m. Après plusieurs jours de repos, le produit ainsi obtenu cristallise. Cristallisé dans un mélange de benzine et d'éther de pétrole, il fond à 47°-48°, c'est-à-dire à la même température que la 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 préparée

synthétiquement, comme il est indiqué ci-après. Le mélange du produit résultant de la transposition fusible à 47°-48° et de la 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 fusible à 49° fond à 48°. Le produit transposé est donc la 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1, résultat confirmé par la comparaison des deux oximes.

Oxime. — On traite 0 gr. 8 de ce produit par le chlorhydrate d'hydroxylamine et l'acétate de soude. L'oxime se forme assez difficilement. Cristallisée dans l'alcool ordinaire, elle fond à 93°. On l'identifie par comparaison directe à l'oxime de la 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1.

§ 3. Préparation de la 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1

a) *Préparation.* — Cette préparation a été effectuée suivant les indications de KAUFFMANN (1). Dans un ballon d'un litre, on introduit 130 cm³ de sulfure de carbone, 37 gr. de chlorure d'acide phénylacétique, 40 gr. de diméthylhydroquinone, puis peu à peu 45 gr. de chlorure d'aluminium fraîchement pulvérisé. Quand on a ajouté tout le chlorure d'aluminium, on chauffe à reflux jusqu'à cessation du dégagement de gaz chlorhydrique. Le produit de la réaction est alors décomposé au moyen d'eau glacée et d'acide chlorhydrique dilué. La solution est épuisée à l'éther, neutralisée, séchée, distillée. Le résidu est distillé deux fois sous pression réduite et on obtient 30 gr. de cétone bouillant entre 226° et 230° sous 17 m/m. Le rendement dans ces conditions par rapport à la théorie est de 50 %. Versée dans un cristalliseur, la cétone ne cristallise pas, même après une attente de quelques jours, mais elle s'amorce lorsqu'elle est placée dans un mélange réfrigérant. La cristallisation n'étant pas totale, on essore. On obtient 10 gr. de cétone cristallisée.

b) *Dérivés de la 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1:*
Oxime. — On chauffe 5 gr. de 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 pendant trois jours à reflux avec une solution

(1) KAUFFMANN. *Loc. cit.* .

d'hydroxylamine dans l'alcool absolu. On évapore l'alcool. On verse le résidu dans de l'eau et on essore le précipité formé. L'oxime cristallisée dans la benzine et l'éther de pétrole fond à 95°.

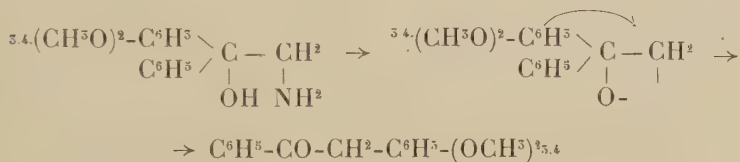
Dosage d'azote (Microkjedahl). Subst. : 0,0357. Employé : $\frac{0,0357}{5}$; HCl N/70 = 1 cm³ 8 correspondant à $\frac{0,0018}{5}$ d'N. Trouvé : N % = 5,14. Calculé pour C¹⁶H¹⁷O³N : N % = 5,17.

Dérivé benzylé. — 3 gr. de 2-5-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 sont dissous dans 18 cm³ d'alcool absolu. On ajoute une solution de 0 gr. 6 de sodium dans 15 cm³ d'alcool absolu, puis 3 gr. de chlorure de benzyle. Le chlorure de sodium précipite immédiatement. On chauffe à reflux au bain-marie pendant trois heures. On verse le contenu du ballon dans 250 cm³ d'eau et on essore le précipité formé. A l'état brut, ce dérivé benzylé fond à 75-76°. Cristallisé dans l'alcool ordinaire, il fond à 78-79°.

CHAPITRE VIII

PREPARATION ET DESAMINATION SEMIPINACOLIQUE DU 3-4-DIMETHOXYDIPHENYL-1-1-ETHANOL-1-AMINE-2

Par action de l'acide azoteux, le diméthoxy-3-4-diphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 se transpose exclusivement en 3-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-2 par migration du radical 3-4-diméthoxyphényle, suivant le schéma :



On peut conclure de cette transposition que le radical 3-4-diméthoxyphényle a une aptitude migratrice supérieure à celle du phényle.

§ 1. Préparation du 3-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

Nous avons préparé cet amino-alcool en partant du vératrol. Par action de l'anhydride acétique nous avons obtenu avec un bon rendement la 3-4-diméthoxyacétophénone. On a transformé cette cétone en dérivé isonitrosé qui réduit à fourni le chlorhydrate de la 3-4-diméthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2. En faisant réagir ce dernier corps sur du bromure de phénylmagnésium on obtient le 3-4-diméthoxyphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.

a) *Préparation de vératrol.* — On dissout 130 gr. de gaïacol dans 700 cm³ d'une solution de soude à 10 %. On agite énergi-

quement et on fait couler 150 cm³ de sulfate de diméthyle. On obtient ainsi 117 gr. de vératrol distillant à 205°-206° à la pression atmosphérique. Le rendement par rapport à la théorie est de 84 %.

b) *Préparation de la 3-4-diméthoxyacétophénone.* — On a préparé cette cétone au moyen de la réaction de FRIEDEL et CRAFT, modifiée d'après les indications d'un mémoire d'ADAMS et NOLLER (1) en remplaçant le chlorure d'acide par l'anhydride correspondant. Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant on introduit 138 gr. de vératrol fraîchement distillé, 400 cm³ de sulfure de carbone, 294 gr. de chlorure d'aluminium bien sec et pulvérisé. On ajoute ensuite par fractions 204 gr. d'anhydride acétique. Cette addition terminée, on chauffe au bain-marie à reflux pendant une heure. On distille le sulfure de carbone et on décompose le produit de la réaction sur de la glace. On acidifie franchement par de l'acide chlorhydrique, et on épuise à l'éther. La solution étherée est neutralisée et séchée. On chasse l'éther. Le résidu distille à 149°-150° sous 4-5 m/m et cristallise par refroidissement. Cristallisée dans l'alcool, la diméthoxy-3-4-acétophénone fond à 48°.

c) *Préparation de l' ω -isonitroso-3-4-diméthoxyacétophénone.* — On opère dans les mêmes conditions que pour la préparation de l' ω -isonitroso-4-méthoxyacétophénone. A partir de 100 gr. de 3-4-diméthoxyacétophénone, on obtient 65 gr. d' ω -isonitroso. Point de fusion 129°-130°.

d) *Réduction de l' ω -isonitroso-3-4-diméthoxyacétophénone.* — *Formation du chlorhydrate du 3-4-diméthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2.* — En opérant dans des conditions semblables à celles de la réduction de l' ω -isonitroso-4-méthoxyacétophénone on obtient à partir de 60 gr. d' ω -isonitroso, 50 gr. de chlorostannate du 3-4-diméthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2, qui hydrolysés fournissent 14 gr. de chlorhydrate de l'aminocétone correspondante. Point de fusion : 212°.

(1) ADAMS et NOLLER, *J. Am. Chem. Soc.*; t. 46; p. 1889.

e) *Action du bromure de phénylmagnésium sur le chlorhydrate du 3-4-diméthoxyphényl-1-éthanone-1-amine-2. Formation de 3-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2.* — On fait réagir, dans l'éther anhydre, 48 gr. de bromure de phényle sur 7 gr. 5 de magnésium. On ajoute ensuite par petites fractions 12 gr. de chlorhydrate de 3-4-diméthoxyphényl-éthanone-1-amine-2 bien sec et pulvérisé. Après l'introduction totale du chlorhydrate on chauffe au bain-marie pendant une journée. On laisse reposer une nuit. On décompose de la façon habituelle le complexe magnésien. Après addition d'ammoniaque dans la solution aqueuse acide, préalablement filtrée et épuisée à l'éther, l'amino-alcool ne précipite pas. On épuise alors la solution alcaline aqueuse à la benzine. Le résidu provenant de l'évaporation de la benzine est dissous dans de l'éther anhydre. On fait passer un courant de gaz chlorhydrique sec dans la solution étherée. Le chlorhydrate du 3-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 précipite. On l'essore. On le dissout dans très peu d'eau, opération qui doit être faite immédiatement par suite de sa très grande hygroscopicité. On précipite l'amino-alcool correspondant par addition d'ammoniaque. On en obtient 4 gr. Cristallisé dans la benzine, il fond à 93°-94°.

Dosage d'azote (Microkjedahl). Subst. : 0,0276. Employé : $\frac{0,0276}{5}$; HCl N/70 = 1 cm³ 41 correspondant à $\frac{0,00141}{5}$ d'N.

Trouvé : N % = 5,1. Calculé pour C¹⁶H¹⁹O³N : N % = 5,12.

§ 2. **Désamination du 3-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 par action de l'acide azoteux. Formation de 3-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.**

a) *Action de l'acide azoteux.* — On dissout dans 25 cm³ d'acide acétique pur 2 gr. 5 de 3-4-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2. On ajoute à cette solution acétique refroidie de 1 gr. 35 de nitrite de soude dissous dans 2 cm³ d'eau. On laisse reposer une nuit. On additionne d'eau et on épuise à

l'éther. On isole ainsi 1 gr. 8 d'un produit solide qui cristallisé dans l'alcool fond à 61°,5-62°,5.

b) *Identification du produit résultant de l'action de l'acide azoteux.* — On prend 0 gr. 8 de ce produit que l'on traite par le chlorhydrate d'hydroxylamine. L'oxime se fait difficilement. Cristallisée dans l'alcool, elle fond à 105°-106°.

Dosage d'azote (Microkjedahl). Subst. : 0,0229 ; Employé : $\frac{0,0229}{5}$; HCl N/70 = 1 cm³ 15 correspondant à $\frac{0,00115}{5}$ d'N.

Trouvé : N % = 5,02. Calculé pour C¹⁶H¹⁷O³N : N % = 5,1.

L'une de ces deux cétones pouvant théoriquement se former, la 3-4-diméthoxyphényl-1-phényl-2-éthanone-1 a été préparée par M. Orékhoﬀ, par action du chlorure de l'acide phénylacétique sur le vératrol. Elle fond à 91°-93°. Son oxime fond à 128°-129°.

Le mélange de cette oxime et de celle du produit transposé fond à une température nettement plus basse que 105°. Le produit transposé qui a la formule C¹⁶H¹⁶O³ doit être vraisemblablement exclusivement de la 3-4-diméthoxyphényl-2-phényl-1-éthanone-1.

cules incomplètes en résultant. Or, en plus de ce phénomène de réduction, il se produit une déshydratation de la pinacone et formation d'une des pinacolines possibles par migration du radical 2-4-diméthoxyphényle. Dans les conditions où nous avons opéré, la transformation de la pinacone n'est pas totale ; mais le fait d'obtenir uniquement l'un des deux produits de transposition possible permet de conclure que, dans ce cas, l'aptitude migratrice du 2-4-diméthoxyphényle est supérieure à celle du phényle.

Nous décrivons ci-dessous la préparation de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone, sa réduction à l'aide de l'acide acétique et de la poudre de zinc, l'identification des produits obtenus et la préparation des composés servant à cette identification.

§ 1. Préparation de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone.

Cette cétone a été préparée suivant les indications de KÖNIG et KOSTANECKI (1) par action de la diméthylrésorcine sur le chlorure de benzyle en solution dans le sulfure de carbone en présence de chlorure d'aluminium. Elle fond à 87°-88°.

§ 2. Réduction de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone.

On dissout 20 gr. de 2-4-diméthoxydiphénylméthanone dans 100 cm³ d'acide acétique pur. On ajoute peu à peu 30 gr. de poudre de zinc, en chauffant au bain-marie et agitant souvent le contenu du ballon. Après six heures de chauffage, on filtre à chaud et on épuise la poudre de zinc à trois reprises par 100 cm³ d'acide acétique pur bouillant. On réunit les solutions acétiques que l'on verse dans un litre et demi d'eau. Il se forme un précipité blanc cristallisé qu'on essore et qu'on sèche à l'air. On traite ce produit brut ainsi obtenu par 500 cm³ d'alcool bouillant et on filtre. Sur le filtre reste un produit presque insoluble dans

(1) KÖNIG et KOSTANECKI. *Ber. d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1906; t. **39**; p. 4027.

l'alcool, qui fond à 192°-193°, tandis que le filtrat dépose par refroidissement de petits cristaux incolores fusibles à 148°-149°.

§ 3. Identification des composés résultant de la réduction de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone

a) *Identification du composé fusible à 192°-193°.* — Pour cette identification, nous avons d'abord fait l'analyse du produit. Le résultat nous a permis d'émettre l'hypothèse que nous nous trouvions en présence de 2-4-2'-4'-tétraméthoxydiphényl-1-2-diphényl-1-2-éthanediol-1-2. Nous avons donc préparé ce dernier par action du benzile sur l'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine afin de les comparer directement.

1° *Analyse.* — Subst. : 0,1543. $\text{CO}^2 = 0,4181$; $\text{H}^2\text{O} = 0,087$. Trouvé : C % = 73,8 ; H % = 6,26. Calculé pour $\text{C}^{30}\text{H}^{30}\text{O}^6$: C % = 74 ; H % = 6,17.

La formule $\text{C}^{30}\text{H}^{30}\text{O}^6$ correspond à celle du 2-4-2'-4'-tétraméthoxydiphényl-1-2-diphényl-1-2-éthanediol-1-2.

2° *Action de l'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine-magnésium sur le benzile.* — *Formation du 2-4-2'-4'-tétraméthoxydiphényl-1-2-diphényl-1-2-éthanediol-1-2.* — On fait réagir dans l'éther anhydre 80 gr. d'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine sur 7,2 gr. de magnésium. On introduit ensuite peu à peu 10,5 gr. de benzile finement pulvérisé. La réaction n'est pas très vive et la dicétone se transforme en une masse pâteuse. Après un chauffage de trois heures au bain-marie et une nuit de repos on décompose le complexe magnésien par de l'eau glacée et acidulée. La pinacone précipite sous forme d'une poudre microcristalline qu'on essore et qu'on lave à l'éther. On en obtient de 10 à 12 gr. Le rendement par rapport à la théorie est de 50 %. Elle est presque insoluble dans l'éther et l'alcool, difficilement dans le benzène bouillant dans lequel on la cristallise. Elle se présente sous la forme d'aiguilles microscopiques fusibles à 192-193°, se dissolvant dans l'acide sulfurique concentré en prenant une coloration rouge violacée très intense. Mélangée avec le produit fusi-

ble à 192-193°, de la réduction de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone, le point de fusion reste le même.

En conséquence, l'un des produits de la réduction est le 2-4-2'-4'-tétraméthoxydiphényl-1-2-diphényl-1-2-éthanediol-1-2.

b) *Identification du composé fusible à 148°-149°.*

1° *Analyse.* — Subst. : 0,1643. $\text{CO}^2 = 0,4625$. $\text{H}^2\text{O} = 0,0887$. Trouvé : C % = 76,7 ; H % = 5,99. Calculé pour $\text{C}^{30}\text{H}^{28}\text{O}^5$: C % = 76,9 ; H % = 5,98.

D'après cette analyse, nous pouvons supposer que nous nous trouvons en présence soit de la 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphényl-1-1-1-phényl-2-éthanone-2 soit encore de la 2-4-diméthoxytriphényl-1-1-1-(2-4)-diméthoxyphényl-2-éthanone-2 ou d'un mélange des deux produits puisque la formule $\text{C}^{30}\text{H}^{28}\text{O}^5$ répond à chacun de ces deux produits. Nous avons identifié le produit obtenu par ces produits de dégradation dont l'identification a eu lieu par comparaison directe.

2° *Dégradation de la pinacoline par action de la potasse alcoolique.* — On chauffe à reflux au bain-marie 4 grammes 70 de pinacoline avec 60 cm³ d'une solution alcoolique de potasse à 20 % pendant 20 heures. On verse le contenu du ballon dans 250 cm³ d'eau et on épuise à deux reprises à l'éther.

I. — *Etude de la solution alcaline aqueuse.* — Après acidulation par l'acide sulfurique dilué, épuisement à l'éther et évaporation du solvant, on obtient une masse cristalline fusible à 119°-120°. En la cristallisant dans l'eau chaude on obtient des paillettes brillantes qui fondent à 120°-121°. En mélangeant ce produit avec de l'acide benzoïque le point de fusion ne change pas : 120°-121°. Le rendement est de 1 gr. 10, soit 86 % de la théorie. L'un des deux produits résultant de la coupure de la pinacoline est donc de l'acide benzoïque.

II. — *Etude de la solution étherée.* — Après séchage à l'aide de sulfate de soude on distille l'éther. On obtient un résidu cristallin qui, cristallisé dans l'alcool en aiguilles incolores, fond à 121°-122°.

Analyse de ce produit. — Subst. : 0,1523. CO^2 = 0,4206. H^2O = 0,0893. Trouvé : C % = 75,3 ; H % = 6,51. Calculé pour $\text{C}^{23}\text{H}^{24}\text{O}^4$: C % = 75,8 ; H % = 6,59. Un mélange de ce composé et du 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane, dont la préparation est indiquée ci-après fond également à 121°-122°.

Par contre un mélange de ce produit avec le 2-4-diméthoxytriphénylméthane, fusible également à 122°-123°, dont la préparation est indiquée ci-après, accuse une dépression notable du point de fusion.

On se trouve donc en présence de 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane ce qui permet d'affirmer que l'autre composé qui prend naissance lors de la réduction de la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone est la 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphényl-1-1-1-phényl-2-éthanone-2.

§ 4. Préparations du 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane et du 2-4-diméthoxytriphénylméthane.

On prépare ces dérivés par réduction des carbinols correspondants. On obtient le 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylcarbinol par action de l'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine magnésium sur la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone et le 2-4-diméthoxytriphénylcarbinol par action du bromure de phényle magnésium sur la 2-4-diméthoxydiphénylméthanone.

a) *Préparation du 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylcarbinol.* — Ce composé a été préparé par KAUFFMANN et KIESER (1) et par HAKON LUND (2). On fait réagir dans l'éther anhydre 16 grammes d'iodo-1-diméthyl-2-4-résorcine sur 1 gr. 1 de magnésium. On ajoute ensuite petit à petit une solution de 9 gr. 2 de 2-4-diméthoxydiphénylméthanone dans 200 cm³ d'éther anhydre. Après chauffage au bain-marie pendant une heure, on décompose le produit de la réaction comme d'habitude. On obtient ainsi après cristallisation dans l'éther de pétrole le 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylcarbinol fusible à 134°-135°.

(1) KAUFFMANN et KIESER. *Ber. d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1912; t. 45; p. 2335.

(2) HAKON LUND. *J. Am. Soc.*, 1927; t. 49; p. 1348.

b) *Préparation du 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane.* — Ce dérivé a été également préparé par KAUFFMANN et KIESER. On dissout 3 gr. de 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylcarbinol dans 30 cm³ d'acide acétique à chaud. La solution est rouge. On ajoute peu à peu du zinc en poudre jusqu'à complète décoloration, ce qui nécessite 4 gr. de poudre de zinc et une heure de chauffage au bain-marie. Après avoir filtré la solution et épuisé à l'acide acétique chaud la poudre restante, on ajoute de l'eau aux solutions acétiques réunies. On obtient ainsi un précipité que l'on essore. On le fait cristalliser dans l'alcool. On obtient de blanches aiguilles fusibles à 122°.

c) *Préparation du 2-4-diméthoxytriphénylcarbinol.* — Ce composé a été préparé par KAUFFMANN et PANNWITZ (1). On fait réagir dans l'éther anhydre 30 gr. de bromure de phényle sur 4 gr. 8 de magnésium. On y ajoute ensuite, petit à petit, une solution de 30 gr. de 2-4-diméthoxydiphénylméthanone dans l'éther. On chauffe au bain-marie. On décompose le magnésien comme d'habitude et on obtient une trentaine de grammes de 2-4-diméthoxytriphénylcarbinol fusible à 138°.

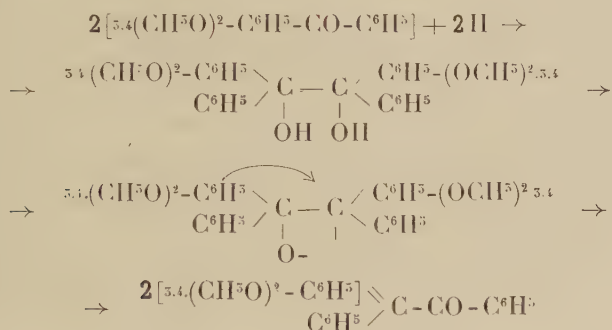
d) *Préparation de 2-4-diméthoxytriphénylméthane.* — Ce dérivé a été également préparé par KAUFFMANN et PANNWITZ. 5 gr. de 2-4-diméthoxytriphénylcarbinol sont dissous dans 50 gr. d'acide acétique. On ajoute 10 gr. de poudre de zinc par petites fractions, en chauffant au bain marie. On opère ensuite comme dans le cas de la préparation du 2-4-2'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane. On obtient ainsi le 2-4-diméthoxytriphénylméthane fusible à 124°.

(1) KAUFFMANN et PANNWITZ. *Ber. d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1910; t. **43**; p. 1210.

CHAPITRE II

ETUDE DE LA REDUCTION DE LA 3-4-DIMETHOXYDIPHENYLMETHANONE.

En réduisant la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone on obtient exclusivement la 3-4-3'-4'-tétraméthoxytriphényl-1-1-1-phényl-2-éthanone-2 qui est l'un des deux produits de déshydratation du 3-4-3'-4'-tétraméthoxydiphényl-1-2-diphényl-1-2-éthanediol-1-2, obtenu par migration du radical 3-4-diméthoxyphényle suivant le schéma :



On n'obtient pas la pinacone 3-4-3'-4'-tétraméthoxydiphényl-1-2-diphényl-1-2-éthanediol-1-2 qui devrait être le produit normal de la réduction de la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone par fixation d'un atome d'hydrogène sur l'oxygène de la fonction cétonique et soudure des deux molécules incomplètes en résultant. Seule l'une des pinacolines correspondantes a été isolée. On peut admettre que cette pinacolone est obtenue par déshydratation de la pinacone et migration du radical 3-4-diméthoxyphényle. Ainsi on peut conclure dans ce cas particulier que l'aptitude migratrice du 3-4-diméthoxyphényle est supérieure à celle du phényle.

Nous décrivons ci-après la préparation de la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone, sa réduction et l'identification des produits

obtenus ainsi que la préparation des produits servant à cette identification.

§ 1. Préparation de la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone.

Cette cétone a été préparée de la manière indiquée par BRUGEMANN (1) c'est-à-dire par action du vératrol sur le chlorure de benzoyle en solution dans le sulfure de carbone et en présence de chlorure d'aluminium anhydre. Elle fond à 104-105°.

§ 2. Réduction de la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone.

On dissout 20 gr. de 3-4-diméthoxydiphénylméthanone dans 125 cm³ d'acide acétique pur. On ajoute peu à peu 30 grammes de poudre de zinc en chauffant au bain-marie bouillant. Après 6 heures de chauffage on filtre à chaud et on épuise l'excès de poudre de zinc à trois reprises par 100 cm³ d'acide acétique bouillant. On réunit les solutions acétiques que l'on additionne de 2 litres d'eau. Le précipité, qui se forme aussitôt, est essoré. On le fait cristalliser dans 200 cm³ d'alcool bouillant. On obtient de petites aiguilles incolores disposées en étoiles, fusibles à 124°-125°. Ce produit est facilement soluble dans l'acide acétique, la benzine et le chloroforme ; il est moins soluble dans l'alcool froid et l'éther de pétrole. L'acide sulfurique concentré le dissout avec coloration.

§ 3. Identification du composé résultant de la réduction de la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone.

a) *Analyse.* — Subst. : 0,1457 ; CO² = 0,4109 ; H²O = 0,077. Trouvé : C % = 76,9 ; H % = 5,87. Calculé pour C³⁰H²⁸O⁵ : C % = 76,9 ; H % = 5,98.

D'après cette analyse nous pouvons supposer que nous nous trouvons en présence soit de la 3-4-3'-4'-tétraméthoxytriphényl-1-1-1-phényl-2-éthanone-2, soit encore de son isomère 3-4-diméthoxytriphényl-1-1-1-(3-4)-diméthoxyphényl-2-éthanone-2. Nous

(1) BRUGEMANN. *Jour. f. Prakt. Chemie*, 1896; (2); t. 53; p. 253.

avons identifié le produit obtenu par ses produits de dégradation.

b) *Dégradation de la pinacoline par action de la potasse alcoolique.* — On chauffe 5 gr. de produit fusible à 124° - 125° délayé dans 20 cm³ d'alcool avec 30 cm³ d'une solution alcoolique de potasse à 20 % pendant 12 heures. On verse ensuite le résidu dans l'eau, et on épuise à deux reprises à l'éther.

1° *Etude de la solution aqueuse alcaline.* — Cette solution est filtrée et acidulée par de l'acide sulfurique dilué. On épuise à l'éther. Après évaporation du solvant, le résidu est une masse cristalline fusible à 120° - 121° . Un mélange de cet acide et d'acide benzoïque pur fond également à 120° - 121° .

2° *Etude de la solution étherée.* — Après séchage à l'aide de sulfate de soude anhydre et distillation, on obtient un résidu cristallin qui fond à l'état brut à 121° - 122° . Cristallisé dans l'alcool ce composé se présente sous la forme de fines aiguilles fusibles à 121° - 122° . Un mélange de ce produit avec le 3-4-3'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane, dont nous décrivons la préparation ci-après, fond également à 121° - 122° .

Nous pouvons donc affirmer que le produit résultant de la réduction de la 3-4-diméthoxydiphénylméthanone est exclusivement de la 3-4-3'-4'-tétraméthoxytriphényl-1-1-1-phényl-2-éthanone-2.

c) *Préparation du 3-4-3'-4'-tétraméthoxytriphénylméthane.* — M. ORÉKHOFF a eu l'obligeance de nous fournir quelques grammes de 3-4-3'-4'-tétraméthoxytriphénylcarbinol que nous avons réduit de la manière suivante. On dissout 3 gr. de cet alcool dans 30 cm³ d'acide acétique pur. On ajoute peu à peu, en chauffant au bain-marie, 4 gr. de poudre de zinc. On filtre à chaud. On épuise à l'acide acétique chaud le précipité. On réunit la solution acétique que l'on étend d'eau. On essore le précipité formé que l'on cristallise dans l'alcool ordinaire. Point de fusion 121° - 122° .

Analyse. — Subst. : 0,1094 ; CO² = 0,303 ; H²O = 0,064. Trouvé : C % = 75,6 ; H²O % = 6,50. Calculé pour C²³H²⁴O⁴ : C % = 75,8 ; H % = 6,59.

CONCLUSIONS EXPERIMENTALES.

I. Désamination des amino-alcools du type $(Ar) (Ar')-C(OH)-CH^2-NH^2$

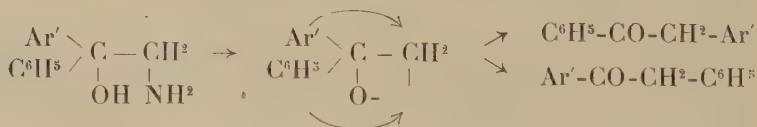
1° Il a été préparé un certain nombre d'amino-alcools de formule générale $(Ar)(Ar')-C(OH)-CH^2-NH^2$ dans lequel Ar est un radical phényle et Ar' successivement un radical 4-méthoxyphényle, 2-méthoxyphényle, 4-éthoxyphényle, 2-éthoxyphényle, 2-4-diméthoxyphényle, 2-5-diméthoxyphényle, 3-4-diméthoxyphényle.

2° Ces amino-alcools ont été préparés par deux méthodes différentes :

a) Par action du bromure de phényl-magnésium sur le chlorhydrate de l'amino-cétone $Ar'-CO-CH^2-NH^2$, HCl.

b) Par action du bromure ou de l'iodure d'aryl-magnésium sur le chlorhydrate de l'amino-acétophénone $C^6H^5-CO-CH^2-NH^2$, HCl.

3° La désamination par action de l'acide azoteux a transformé ces amino-alcools $C^6H^5-(Ar')-COH-CH^2-NH^2$ en cétones du type $C^6H^5-CO-CH^2-(Ar')$ ou du type $C^6H^5-CH^2-CO-(Ar')$ par migration de l'un ou de l'autre des radicaux phényle ou aryle ou de ces deux radicaux simultanément d'après le schéma suivant :



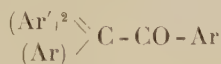
4° Un autre amino-alcool ne possédant pas de radical phényle mais deux radicaux monosubstitués le 4-2'-diméthoxydiphényl-1-1-éthanol-1-amine-2 a fourni par action de l'acide azoteux la 4-méthoxyphényl-1-(2)-méthoxyphényl-2-éthanone-1.

II. Déshydratation de pinacones

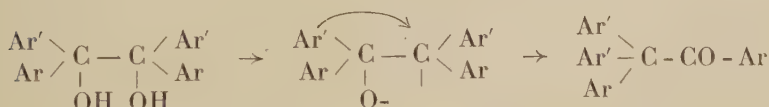
1° Il a été préparé deux pinacones de formule générale $(Ar)(Ar')\text{-COH-COH-}(Ar)(Ar')$ dans lesquelles Ar est un radical phényle et Ar' successivement un radical 2-4-diméthoxyphényle et un radical 3-4-diméthoxyphényle.

2° Ces pinacones se forment lors de la réduction par l'acide acétique et la poudre de zinc des cétones de formule générale $Ar\text{-CO-Ar'}$. Elles ne sont généralement pas isolables, car au cours de cette réduction il y a une déshydratation plus ou moins complète.

3° Cette déshydratation conduit aux cétones du type

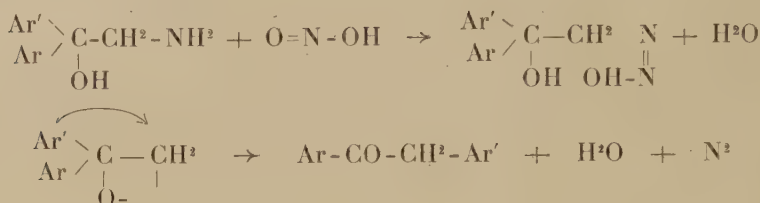


par migration exclusive de l'un des deux radicaux Ar' suivant le schéma :



CONCLUSIONS THEORIQUES.

1° Le mécanisme de la désamination des aminoalcools, du type $(Ar)(Ar')-C(OH)-CH^2-NH^2$, par l'acide azoteux peut être exprimé comme suit :



2° Le produit de transposition fourni par ces réactions est toujours un cétone du type $\text{Ar}-\text{CO}-CH^2-\text{Ar}'$. Il n'y a jamais formation d'aldéhyde ou d'oxyde d'éthylène.

3° Nous avons comparé l'aptitude migratrice du radical phényle, d'une part, à celles de quatre radicaux monosubstitués, en ortho et en para, deux méthoxyphénylés, deux éthoxyphénylés, et d'autre part à celles de trois radicaux disubstitués diméthoxyphénylés, le 2.4., le 2.5., le 3.4.

a) D'une façon générale les radicaux mono- et di-substitués examinés émigrent plus facilement que le radical phényle.

b) Il y a deux exceptions : l'une pour le radical-2-méthoxyphényle dont l'aptitude migratrice est égale à celle du phényle ; l'autre pour le radical 2-5-diméthoxyphényle qui émigre moins facilement que le radical phényle.

4° Les résultats obtenus dans la série des pinacones concordent avec ceux généralement obtenus dans la série des aminoalcools, c'est-à-dire que le radical phényle émigre plus difficilement que les radicaux disubstitués.

5° La comparaison des radicaux monosubstitués méthoxyphénylés en position 1-2 et 1-4 a montré que le radical 2-méthoxyphényle émigre de préférence au radical 4-méthoxyphényle.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

LA RÉFRACTION MOLÉCULAIRE

Vu et approuvé :

Paris, le 13 Juin 1929.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

C. MAURAIN.

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

